

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

А.Г.ЛЕЙБСОН

# САХАР КРОВИ



АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ  
ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

А. Г. ЛЕЙБСОН

# САХАР КРОВИ

РЕГУЛЯЦИЯ  
СОДЕРЖАНИЯ САХАРА  
В КРОВИ У ЖИВОТНЫХ  
И ЧЕЛОВЕКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР  
МОСКВА • ЛЕНИНГРАД

1 9 6 2



## АННОТАЦИЯ

Глюкоза является одним из жизненно необходимых компонентов внутренней среды. Содержание ее в крови поддерживается благодаря сложному взаимодействию нервных и эндокринных регуляторных механизмов на относительно постоянном уровне. За последние десятилетия накоплен огромный фактический материал, относящийся к деятельности этих механизмов.

Настоящая книга представляет собою подробную сводку важнейших современных данных о регуляции содержания сахара в крови и представит интерес для широких кругов биологов и врачей.

**Лев Германович Лейбсон**

### САХАР КРОВИ

*Утверждено к печати*

*Институтом эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова  
Академии наук СССР*

Редактор издательства М. И. Гольданская. Художник Д. С. Данилов

Технический редактор Н. А. Кругликова

Корректоры Н. И. Журавлева, А. И. Кац и И. А. Кириллова

Сдано в набор 14/XI 1961 г. Подписано к печати 8/II 1962 г. РИСО АН СССР № 154—62В. Формат бумаги 60×90/16. Бум. л. 12½. Печ. л. 25=25 усл. печ. л. + 1 вкл. Уч.-изд. л. 27.88 + 1 вкл. (0.03). Изд. № 1424. Тип. вак. № 405. М-37067. Тираж 3000.

Цена 2 р. 16 к.

Ленингр. отд. Изд. Академии наук СССР. Ленинград, В-164, Менделеевская л., 1.

1-я тип. Изд. Академии наук СССР. Ленинград, В-34, 9 л., 12



# ИСПРАВЛЕНИЯ И ОПЕЧАТКИ

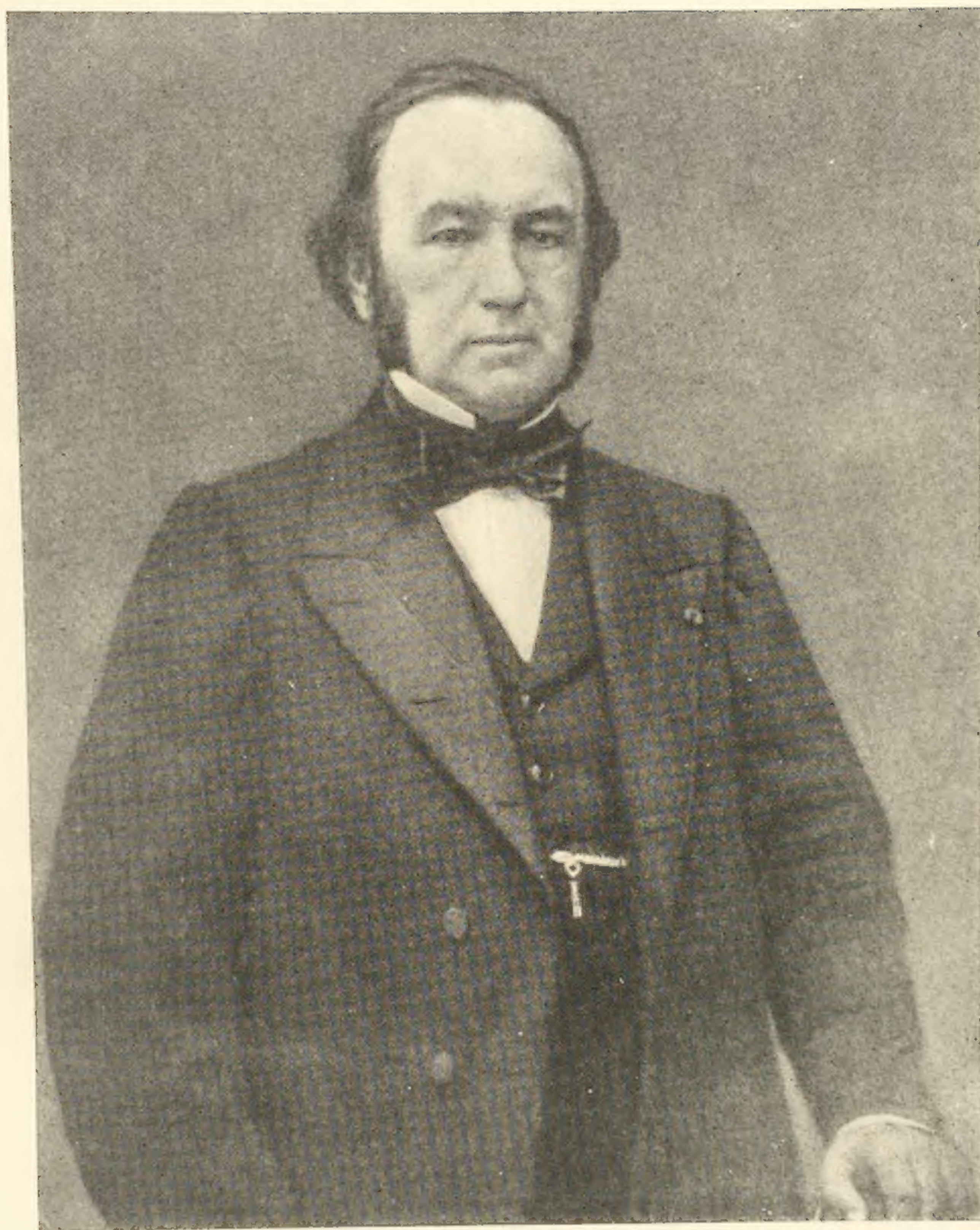
Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
32	4 снизу	раз	час
67	1 »	(Soskin,	(Soskin et al.,
93	1 »	сахара мочой	сахара с мочой
107	1—2 сверху	гипергликемию	гипергликемию.
		независимо	Независимо
112	2 снизу	кривой	кривой прироста
		гипергликемии	гликемии
149	Подпись к рис. 11, 5 снизу	инсулина (2).	инсулина (2). (Ильин и Титова, 1959).
172	10 снизу	38%,	33%,
186	2 сверху	1959).	1957).
192	Подпись к рис. 19, 2 сверху	1959).	1957).
212	10 снизу	(Lozner,	(Lozner et al.,
226	9 »	диагности открытого	диагностики скрытого
242	Подпись к рис. 28, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
245	Подпись к рис. 30, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
246	Подпись к рис. 31, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
268	Подпись к рис. 35, 1 снизу	рис. 35.	рис. 34.
270	Подпись к рис. 36, 1 снизу	рис. 35.	рис. 34.
273	8 сверху	(Coldblatt, 1939—1940	(Goldblatt, 1947—1949
280	6 »	11-дневного	9-дневного
282	11 »	Джани	Янни
310	7 снизу	1959.	1957.
366	9 сверху	81	71
366	11 »		



# О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
Г л а в а I. Введение. Учение о постоянстве внутренней среды в современной физиологии . . . . .	5
Г л а в а II. Сахар крови как компонент внутренней среды . . . . .	19
Краткие исторические сведения об открытии сахара крови (19). Характеристика сахара крови и методы его определения (20). Содержание сахара в крови у высших животных и человека (27). Колебания содержания сахара в крови в нормальных условиях (32). Пути использования и значение сахара крови для функций организма (35). Общая схема регуляции содержания сахара в крови (51).	
Г л а в а III. Гликогенная функция печени и ее значение для регуляции гликемии . . . . .	61
Последствия хирургического удаления печени (61). Местный механизм регуляции гликемии (66). Физико-химические свойства гликогена и ферментативный механизм его распада и синтеза (69). Источники гликогена в печени (79).	
Г л а в а IV. Участие различных отделов нервной системы в регуляции гликемии . . . . .	87
«Сахарный укол» Клода Бернара и влияние продолговатого мозга на содержание сахара в крови (87). Гипоталамическая область (93). Мозжечок (102). Большие полушария головного мозга (105). Некоторые общие замечания о центральной нервной регуляции гликемии (120).	
Г л а в а V. Эндокринные факторы в регуляции гликемии . . . . .	126
Инсулин (126). Глюкагон (153). Адреналин (156). Гормоны коры надпочечников (169). Гормон передней доли гипофиза (172). Прочие эндокринные факторы (177).	
Г л а в а VI. Влияние некоторых фармакологических веществ и физических агентов на содержание сахара в крови . . . . .	181
Нейротропные вещества (181). Антидиабетические сульфамидные препараты (184). Гипертермия (193).	
Г л а в а VII. Координированная деятельность физиологических механизмов, регулирующих гликемию . . . . .	198
Регуляция гликемии в условиях избыточного поступления сахара в организм (199). Регуляция гликемии в условиях пониженного содержания сахара в крови (228). Регуляция содержания сахара в крови в условиях эмоционального возбуждения (248). Регуляция содержания сахара в крови в условиях мышечной деятельности (254).	
Г л а в а VIII. Регуляция содержания сахара в крови в онтогенезе	259
Эмбрионы птиц (259). Плоды млекопитающих (290).	
Г л а в а IX. Регуляция содержания сахара в крови на различных ступенях филогенеза . . . . .	300
Беспозвоночные (300). Рыбы (305). Амфибии (308). Рептилии (310). Птицы (312).	
Г л а в а X. Заключение . . . . .	314
Литература . . . . .	320
Предметный указатель . . . . .	389





*Клод Бернар (1813—1878).*



Регуляция  
интерес для  
этому, что  
ленно важной  
вопросы регу  
изменяют, та  
связаны с др  
др. Для пат  
т формы явл  
исследования в суп  
изменяется с на  
при таком сл  
лом ряде дру  
мел. любой в  
жании сахара  
нительно, что  
исследований  
смотря на э  
систематизир  
существует.  
Вышедшие  
в 1921 г. кни  
Появившиеся  
Pollak, 1933;  
и отдельные  
жесты (La B  
Моржвинский  
две стороны р  
Авторы пред  
какой задачу  
только обсе



*Светлой памяти  
дорогих родителей и сестры,  
погибших в суровые годы  
Великой Отечественной войны*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Регуляция содержания сахара в крови представляет живой интерес для многих. Физиолога она не может не интересовать потому, что является одним из проявлений сложной и жизненно важной регуляции свойств внутренней среды. Биохимика вопросы регуляции содержания сахара в крови, естественно, занимают, так как превращения глюкозы крови неразрывно связаны с другими многообразными процессами обмена углеводов. Для патолога исследование отклонений уровня гликемии от нормы является одним из способов более глубокого проникновения в сущность болезненного процесса. Эндокринолог сталкивается с нарушением регуляции содержания сахара в крови при таком сложном заболевании, как диабет, а также при целом ряде других болезней желез внутренней секреции. Наконец, любой врач использует количественное определение содержания сахара в крови как прием при постановке диагноза. Не удивительно, что по этой проблеме выполнено огромное количество исследований как экспериментальных, так и клинических. Несмотря на это, какого-либо сводного труда, объединяющего и систематизирующего накопившийся фактический материал, не существует.

Вышедшие в 1913 г. книга Банга (Bang. Der Blutzucker) и в 1921 г. книга Лепина (Lépine. Le sucre du sang) давно устарели. Появившиеся в последующие годы обзорные статьи в журналах (Pollak, 1933; Beutler, 1939; Soskin, 1941; Vogel, 1949, и др.) и отдельные главы в книгах по физиологии и биохимии обмена веществ (La Barre, 1937; Soskin и Levine, 1946; Cahn, 1956; Мережинский, 1956, и др.), естественно, освещают лишь некоторые стороны рассматриваемой проблемы.

Автор предлагаемой вниманию читателей книги поставил перед собой задачу восполнить образовавшийся пробел. Он стремился не только обобщить многочисленные разрозненные эксперимен-



тальные данные, относящиеся к регуляции содержания сахара в крови у животных и человека, но и теоретически осветить проблему с позиций современной биологии, физиологии, биохимии. Он отлично сознает, что задача эта не из легких; неизбежны упущения и недочеты. Поэтому он будет весьма признателен читателям за все их замечания.

Книга эта — плод многолетнего труда, в котором неизменную помощь автору оказывала Р. С. Лейбсон. Он считает своим приятным долгом выразить ей, а равно и всем лицам, облегчившим ему работу над книгой и содействовавшим появлению ее в печати, глубокую благодарность

Л. ЛЕЙБСОН

Ленинград, 1961 г.

ВВЕД

Пре  
содерж  
новит  
ципах,  
ляется  
торого  
уровне  
рывно  
необход  
состоян  
достигн  
Как  
ренней  
ность с  
личным  
«Сут  
внешне  
воздуш  
ных, но  
ческая  
элемент  
И д  
бодной,  
цесса,  
вия, не  
почему  
сущест  
коснове  
исключ  
сложнос  
стр. 196



## Глава I

### ВВЕДЕНИЕ. УЧЕНИЕ О ПОСТОЯНСТВЕ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ В СОВРЕМЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Прежде чем излагать отдельные стороны проблемы регуляции содержания сахара в крови, необходимо хотя бы коротко остановиться на постановке проблемы в целом, на тех общих принципах, которые лежат в основе ее разработки. Сахар крови является одним из компонентов внутренней среды, содержание которого поддерживается организмом на относительно постоянном уровне. Отсюда ясно, что рассматриваемая нами проблема неразрывно связана с учением о постоянстве внутренней среды. Нам необходимо поэтому прежде всего охарактеризовать современное состояние этого учения. Мы должны остановиться не только на достигнутом, но и на задачах, которые стоят перед наукой.

Как известно, основоположником учения о постоянстве внутренней среды является Клод Бернар. В наиболее четком виде сущность своего взгляда он сформулировал в одной из лекций по различным вопросам общей физиологии (Bernard, 1878).

«Существование животных, — писал он, — проходит не во внешней среде, например в атмосферном воздухе для существа воздушного, не в воде пресной или соленой для животных водных, но в жидкой внутренней среде, которую составляет органическая жидкость, окружающая и питающая все анатомические элементы тканей».

И далее: «Постоянство внутренней среды есть условие свободной, независимой жизни. Это достигается посредством процесса, который поддерживает во внутренней среде все условия, необходимые для жизни элементов. Это и объясняет нам, почему невозможна свободная, независимая жизнь для простых существ, составные элементы которых находятся в прямом соприкосновении с космической средой, и почему эта форма жизни есть исключительное достояние существ, достигших высшей степени сложности или органической дифференциации» (Bernard, 1878, стр. 196—197).



Учение Бернара подверглось в последующие годы, в особенности в первой половине XX столетия, энергичной разработке в различных направлениях. Наиболее близко к концепции Бернара примыкает современное представление о гомеостазисе. Термин этот введен Вальтером Кэнноном (Cannon, 1932), который обобщил в стройное учение богатый фактический материал, накопленный как им самим, так и другими исследователями.

Сущность взглядов Кэннона сводится к следующему. Организм, хотя и построен из крайне неустойчивых и чувствительных к воздействиям веществ, чрезвычайно стабилен. Стабильность эта является результатом целого ряда устойчивых состояний, совокупность которых Кэннон предлагает назвать гомеостазисом. Отдельные части тела устойчивы, потому что постоянна окружающая их среда. Регулируется это постоянство автоматически. В поддержании постоянства внутренней среды участвуют различные органы — мозг и, нервы, сердце и легкие, почки и селезенка. Важнейшую роль играют нервная система и эндокринные железы. Особенное внимание Кэннон уделяет симпатoadреналовой системе. Признавая важное значение нервной системы в поддержании постоянства внутренней среды, Кэннон в то же время считает, что в других отношениях регуляторная роль ее является второстепенной. «Хотя, — пишет он, — некоторые органы находятся под контролем, который удерживает их от слишком усиленной деятельности или слишком медленной, — например сердце с его тормозящими и ускоряющими нервами, — эти примеры должны рассматриваться как вторичные и дополнительные формы саморегуляции. В основном устойчивое состояние всех частей организма достигается тем, что окружающая эти части среда — их внутренняя среда или питательная жидкость — является однородной. . . Постольку, поскольку эта среда удерживается однородной, отпадает необходимость в большом количестве специальных приспособлений, поддерживающих постоянство деятельности различных органов тела. Устойчивость «внутренней среды», таким образом, следует рассматривать как весьма экономное устройство. . . Центральной проблемой в понимании природы изумительной устойчивости нашего тела является выяснение, каким образом сохраняется однообразие питательной жидкости («fluid matrix») (Cannon, 1932, стр. 269—270).

Несомненно, Кэннон правильно подчеркнул весьма важный принцип, осуществляемый живой природой в ее борьбе за сохранение жизни. Постоянство внутренней среды есть наиболее верный и в то же время экономный способ сохранения устойчивости отдельных частей организма и тем самым стабильности его самого. Однако если мы задумаемся глубже, то убедимся, что учение о гомеостазисе в том виде, как его сформулировал Кэннон, страдает теми же недостатками, что и учение Бернара. В самом деле, вер-



немся к основному положению Клода Бернара: «Постоянство внутренней среды есть условие свободной, независимой жизни». Нетрудно заметить, что формула эта состоит из двух половин. Между тем все внимание как самого Бернара, так и всех последующих исследователей было посвящено уточнению первой ее половины, а именно изучению тех механизмов, которые обеспечивают постоянство внутренней среды. Но условием чего является это постоянство? Какое содержание должен вкладывать физиолог в понятие «свободной, независимой жизни»?

На несоответствие между первой и второй частями бернардовской формулы совершенно справедливо обратил внимание Баркрофт. «Принцип, установленный Клодом Бернаром, если перевести его на современный язык, до некоторой степени звучит для меня как гротеск, — писал он. — Сказать, что температура организма, регулируемая с точностью до десятой доли процента абсолютной шкалы, или что концентрация водородных ионов крови, регулируемая до 0.01 ее рН, обеспечивает свободную жизнь организма, — сказать это — значит, сделать плохо сбалансированное заявление. Точность первой части этого положения звучит почти комическим контрастом с неопределенностью второй его части» (Barcroft, 1937, стр. 7).

«Клод Бернар, — читаем мы в другой его книге, — никогда не давал определения „свободной жизни“, но я думаю, что самое меньшее, что можно вложить в эти слова при их толковании, это — что они сами означают подвижность, способность к распространению». В этом отношении первое место занимает человек. «Если человек, — читаем мы далее, — одной своей способностью к передвижению превосходит животные существа, то по уровню своих высших проявлений он, очевидно, является существом иной категории» (Barcroft, 1938, стр. 84 и 86).

Развивая свою мысль, Баркрофт приводит факты, показывающие, что при нарушении постоянства внутренней среды прежде всего страдают психические функции человека. «Посмотрите список нарушений, вызываемых изменениями внутренней среды, — пишет он, — и вы не увидите в них никакого отношения к более грубым функциям организма. . . Почти во всех случаях удар приходится по нервной системе; мы можем пойти дальше и сказать, что это действие сказывается в каждом случае на центральной нервной системе. . . Постоянство внутренней среды, короче говоря, является условием психической деятельности» (Barcroft, 1937, стр. 79—80).

Со всеми приведенными рассуждениями английского физиолога нельзя не согласиться. В самом деле, любые нарушения внутренней среды прежде всего отражаются на высших проявлениях нервной деятельности. Это относится и к нарушению нормального



содержания сахара в крови. Однако, иллюстрируя свой взгляд, Баркрофт останавливается только на человеке. И это не случайно. Стремясь связать постоянство внутренней среды с высшими проявлениями нервной деятельности и не имея в своем распоряжении способа установить такую связь у животных, он неизбежно вынужден был ограничиться человеком.

Благодаря учению И. П. Павлова о высшей нервной деятельности мы можем подвести под критические высказывания Баркрофта значительно более широкую теоретическую базу. В нашем распоряжении имеются средства исследовать влияние нарушений внутренней среды на различные проявления высшей нервной деятельности животных с достаточно большой точностью. Уточняя слова Баркрофта, мы можем сказать, что постоянство внутренней среды — это условие высшей нервной деятельности. По-видимому, Баркрофт сам отлично понимал, какое огромное значение имеет для развиваемых им представлений учение Павлова. Во всяком случае так хочется толковать слова его предисловия к русскому переводу книги: «Велик долг мировой физиологии перед русской наукой. Таково ощущение, которое руководит моим сознанием, когда я пишу настоящие строки в надежде, что советские биологи смогут найти крупницу ценного под обложкой этой книги» (Barcroft, 1937, стр. 3).

Конечно, из признания, что постоянство внутренней среды необходимо, главным образом для нормального протекания высших нервных процессов, вовсе не следует, что оно не имеет значения для других проявлений жизнедеятельности организма. Задача заключается в том, чтобы относительно каждого компонента внутренней среды выяснить, в какой мере изменение его концентрации отражается на той или иной функции. Несомненно, однако, что наибольшие требования к постоянству важнейших составных частей крови предъявляют высшие нервные центры. Из такого понимания вытекает целый ряд весьма серьезных выводов. Если постоянство химических и физических свойств внутренней среды необходимо для высших проявлений жизнедеятельности организма, то оно будет удовлетворять своему биологическому назначению лишь в том случае, если условия внутренней среды будут в каждый данный момент согласованы со сложными отношениями организма с внешним миром. Но эти отношения все время меняются. Меняются, следовательно, и требования к тем или иным компонентам внутренней среды. Уровень, на который установлена регуляция свойств внутренней среды, не может быть поэтому неизменным. В распоряжении центральной нервной системы должны быть средства, дающие ей возможность смещать этот уровень. И такое смещение в действительности все время происходит. Достаточно напомнить о зависимости температуры тела от времени суток. Здесь



дело не в нарушении терморегуляции, а в закономерном смещении уровня температуры. Так же можно толковать сдвиг температуры тела при лихорадке. В главе VII мы встретимся со случаями, когда содержание сахара в крови устанавливается на повышенном уровне. Гипергликемия в этих случаях свидетельствует не о нарушении регуляции, а именно об установке ее на другой уровень. Следовательно, когда мы говорим о постоянстве внутренней среды, мы должны иметь в виду, что речь идет об относительном постоянстве. Задача физиологических приборов, поддерживающих такое постоянство, заключается не только в том, чтобы сводить к минимуму отклонения химических и физических свойств внутренней среды от какого-то определенного значения, но и в том, чтобы закономерно его изменять.

Следует иметь в виду, что концентрация некоторых веществ, содержащихся в крови, меняется очень незначительно, например концентрация водородных ионов или концентрация кислорода в артериальной крови. Концентрация других веществ меняется все время, например гормонов. Но это вовсе не значит, что регуляция их менее совершенна; это значит, что потребность в них все время меняется. Сахар крови ближе примыкает к веществам первой группы, чем второй, но в то же время его содержание далеко не является столь постоянным, как, например, содержание кислорода в артериальной крови. Все дело в том, какую функцию выполняют те или иные компоненты крови, какое значение они имеют для деятельности нервных центров и других органов. Таким образом, проблема постоянства внутренней среды неизбежно перерастает в проблему ее регуляции. Поддержание ее свойств постоянными — лишь частный случай их регуляции.

Изложенные соображения приводят нас к еще одной серьезной проблеме. Если поддержание свойств внутренней среды постоянными и закономерное их изменение являются условием нормальной высшей нервной деятельности, то спрашивается, какое участие она сама принимает в регуляции этих свойств. Мы знаем, что деятельность ее сводится в основном к установлению сложных отношений организма с внешней средой. Но эти сложные отношения, как мы уже отмечали, предъявляют к внутренней среде то одни, то другие требования. Можно ли себе представить, что какие-то низшие первные и эндокринные приспособления обеспечивают высшим отделам благоприятные условия их работы, а сами высшие отделы в этом никакого участия не принимают? Можно ли себе представить, что между нервной деятельностью, направленной внутрь организма, и нервной деятельностью, направленной вне его, существует резкая демаркационная линия? Такое представление было бы неправильным. Конечно, саморегуляция внутренней среды в большой мере обеспечивается низшими отделами



нервной системы. В экспериментальных условиях может быть показано, что удаление больших полушарий мозга не ведет к грубым нарушениям гомеостаза. Даже при разрушении центральной нервной системы на более низких уровнях организм может в каких-то границах поддерживать его. Но из этого вовсе не следует, что в целом здоровом организме тонкая регуляция свойств внутренней среды совершается без участия больших полушарий. Высшие отделы мозга и кора его включительно принимают в поддержании гомеостаза активное участие. Это не только не противоречит основной их задаче — установлению сложных отношений с внешним миром, но, наоборот, благодаря установлению таких отношений гомеостазис только и возможен. Взаимодействие с окружающей средой является необходимым условием стабильности организма. Приспособление к непрерывно происходящим в окружающем мире колебаниям лишь в некоторой степени совершается благодаря деятельности низших отделов нервной системы. Главным органом такого приспособления является кора головного мозга. Именно благодаря ей высшие животные способны использовать условия окружающего мира для поддержания постоянства своего состава.

Яркой иллюстрацией такой реакции может служить влияние состава крови на деятельность пищевого центра, установленное И. П. Павловым и его сотрудниками. «Совершенно ясно, — говорил он, — что первый толчок к деятельности этого пищевого центра, заставляющего животное двигаться, брать пищу, лить слюну и желудочный сок, исходит из химического состава крови животного, которое несколько часов не ело, у которого постепенно кровь делается «голодной» [Павлов (1910—1911), 1949, III, стр. 121].<sup>1</sup>

На основании выполненных экспериментов И. П. Павлов пришел к выводу, что «химический ротовой анализатор своими концами соединяет две среды: внутреннюю среду организма и внешнюю, регулируя их соотношение и тем обеспечивая нормальный состав организма» [Павлов (1935а), 1947, IV, стр. 123]. Своими опытами Павлов открыл доступ к пониманию таких важных биологических явлений, как аппетит, избирательное отношение к пище и т. п. Эти явления в последнее время детально изучаются некоторыми учеными в лабораторных опытах на животных. Однако вне учения Павлова о высшей нервной деятельности результаты их представляются совершенно загадочными.

Мы привели в качестве примера влияние состава крови на деятельность пищевого центра, но и деятельность всех других

<sup>1</sup> Все цитаты из трудов И. П. Павлова приводятся по первому изданию «Полного собрания трудов» (Л., 1940—1949). Римскими цифрами обозначен том.



центров в той или иной степени находится в зависимости от этого состава.

Мы видим, таким образом, что высшие отделы нервной системы живо реагируют на сдвиги во внутренней среде организма и принимают активное участие в поддержании ее постоянства. Это участие проявляется в установлении все новых и новых отношений с окружающим миром.

Выше мы отмечали, что постоянство внутренней среды является условием высшей нервной деятельности. Но с таким же правом мы можем сказать, что условием ее деятельности является непрерывное нарушение этого постоянства. Если бы оно не нарушалось, не было бы надобности восстанавливать его. Если бы кровь была всегда «сытой», пищевой центр перестал бы функционировать. Абсолютное постоянство несовместимо с понятием жизни. Всякое постоянство, о котором идет речь в биологии, относительно. В этом — диалектика всего живого.

Можно было бы себе представить, что участие высших отделов нервной системы в регуляции внутренней среды ограничивается установлением новых отношений с окружающим миром. Но это не так. Новые отношения требуют и соответствующих изменений во внутренней среде. Высшие отделы нервной системы должны быть способны приравливать низшие отделы к текущим потребностям момента. Мы указывали выше, что задача физиологических механизмов, регулирующих внутреннюю среду, вовсе не исчерпывается ограничением колебаний ее свойств. Дело не только в том, чтобы эти свойства как можно меньше отклонялись от определенного значения, но и в том, чтобы менять это значение сообразно текущим требованиям. Было бы поэтому в высшей степени нецелесообразно, если бы большие полушария головного мозга, обеспечивающие сложные отношения организма с окружающей средой, не могли подчинять таким, возникающим непрерывно, новым требованиям внутреннюю среду организма, если бы они, получая различными путями сведения о физических и химических свойствах ее, не использовали эти сведения в деле регуляции этих свойств и регуляция эта осуществлялась бы только косными по своей природе низшими нервными механизмами, если бы организм в этом отношении ограничивался застывшими связями и не накапливал жизненного опыта, как он накапливает опыт в своем внешнем поведении. С точки зрения биологической такое представление является крайне маловероятным. И действительно, как мы знаем, оно не верно. Здесь нет надобности приводить многочисленные данные, доказывающие участие коры головного мозга в регуляции деятельности всех органов, в том числе органов, от которых зависят в непосредственной зависимости свойства внутренней среды. Такое участие было известно издревле как влияние пси-



хники. Оно нашло прочное физиологическое обоснование в трудах И. П. Павлова и В. М. Бехтерева и их продолжателей. Особенно большой экспериментальный материал в этом направлении собран К. М. Быковым и его учениками (Быков, 1947). Всеми этими исследованиями была убедительно доказана справедливость павловских слов, что «чем совершеннее нервная система животного организма, тем она централизованней, тем высший ее отдел является все в большей и большей степени распорядителем и распределителем всей деятельности организма, несмотря на то, что это вовсе ярко и открыто не выступает» [Павлов (1935б), 1940, I, стр. 410].

Из всего сказанного следует, что изучение регуляции свойств внутренней среды не может ограничиваться изучением роли вегетативной нервной системы и эндокринных механизмов. Оно должно включать в себя и исследование участия высшего нервного аппарата. Все это справедливо и в отношении сахара крови. И мы по возможности подробно изложили в главах IV и VII данные о значении коры и ее функционального состояния для регуляции содержания сахара в крови. Однако, приводя эти данные, мы далеки от того, чтобы недооценивать роль низших нервных и эндокринных механизмов. Эти механизмы, конечно, являются основными. Только через них кора и может осуществлять свое влияние. Поэтому игнорирование их было бы грубой ошибкой. Нельзя не признать, что совсем недавно со стороны некоторых советских ученых такое игнорирование, к сожалению, проявлялось. Можно отметить с удовлетворением, что в настоящее время оно преодолено.

Участие высших отделов головного мозга в регуляции свойств внутренней среды, осуществляется ли оно в изменении взаимодействия организма с окружающим миром или в непосредственном регулировании деятельности внутренних органов, возможно только благодаря непрерывно поступающей из внутренней среды информации. Эта информация носит самый различный характер. В какой-то мере химический состав крови оказывает прямое влияние на корковые клетки, изменяя их метаболизм. Однако, по-видимому, в головном мозгу существуют клеточные группы, особенно чувствительные к колебаниям внутренней среды. По-видимому, такой выраженной чувствительностью обладают клетки гипоталамуса, имеющего среди гомеостатических нервных механизмов особенно важное значение. Ряд фактов показывает, в частности, что эта область мозга играет большую роль в возникновении аппетита. Имеются данные, что именно она повинна в том, что пониженное содержание сахара крови сопровождается обостренным чувством голода. Наоборот, как известно из обыденной жизни, сладкое «отбивает» аппетит. Наряду с гипоталамусом особенно большой чувствительностью к колебаниям внутренней среды обладают эле-



менты восходящей ретикулярной формации. В главе II будут приведены данные о высокой чувствительности их в отношении сахара крови.

Таким образом, ядра низших по отношению к коре отделов головного мозга весьма чувствительны к изменениям состава крови. Они отвечают на эти изменения соответствующей реакцией. Но вместе с тем они оказывают влияние на кору больших полушарий.

Представление, что высшая нервная деятельность зависит от состояния подкорковых центров, не раз высказывалось в общей форме И. П. Павловым. Успехи современной нейрологии дают возможность более глубоко понять это влияние. В настоящее время доказано, что огромную роль играет восходящая ретикулярная формация. Она непосредственно поддерживает тонус коры. Но наряду с таким непосредственным влиянием низших центров на высшие оно осуществляется и круговым путем через симпатическую нервную систему. Как известно из многочисленных трудов Л. А. Орбели и его учеников (Орбели, 1938), симпатическая нервная система играет в приспособлении органов к текущим потребностям организма очень большую роль. В числе прочих органов, на которые она оказывает влияние, находится также кора головного мозга. Таким образом, подкорковые центры, получая сигналы из внутренней среды, оказывают соответствующее влияние на кору не только непосредственно, но и через симпатическую нервную систему.

До сих пор мы говорили о прямом влиянии состава крови на клетки коры и других отделов головного мозга. Но такой прямой, химической сигнализацией дело не ограничивается. Все сосудистое поле является средоточием огромной массы интероцептивных приборов. Интероцептивная сигнализация, идущая из сосудистого русла, настолько обильна, что В. Н. Черниговский выдвинул понятие о «второй функции сердечно-сосудистой системы» (Черниговский, 1949). Импульсы, возникающие в интероцепторах, направляются в различные центры головного мозга. Под влиянием этих импульсов возникает соответствующая реакция. Эта реакция может происходить без участия коры больших полушарий, но в здоровом целостном организме высших животных и человека кора так или иначе вовлекается в реакцию. И происходит это вовлечение теми различными путями, о которых только что шла речь.

Из всех приведенных выше рассуждений совершенно очевидно, что разделение нервной системы на два раздела — одного, деятельность которого направлена вовне, и другого, деятельность которого направлена внутрь, — не отвечает современному уровню наших знаний. Конечно, главной задачей коры больших полушарий является установление сложных взаимоотношений с внешним ми-



ром, а, скажем, промежуточного мозга — в поддержании постоянства свойств внутренней среды, но деятельность их настолько переплетена, связана такими неразрывными узами, что говорить о двух раздельно функционирующих системах не приходится. Можно признать, что высшим координирующим органом является кора головного мозга, но функция ее находится в такой же зависимости от внутренней среды и контролирующих ее механизмов, как последние от влияний, исходящих из коры. Мозг и кровь в их взаимодействии — это центральный участок проблемы регуляции внутренней среды. Правильно понять это взаимодействие — одна из важнейших задач современной физиологии.

Мы уже приводили высказывание Кэннона о том, что основной проблемой при изучении изумительного устройства нашего тела является выяснение, каким образом сохраняется однообразие питательной жидкости. На наш взгляд, это только часть проблемы. Вопрос заключается не только в том, каким образом свойства внутренней среды поддерживаются постоянными, но и в том, для чего это происходит, какое значение имеют те или иные свойства ее для функций органов и прежде всего для деятельности нервной системы. Эти вопросы нельзя решать только в применении к человеку или к высшим лабораторным животным. Они требуют широкого биологического подхода. В противном случае мы окажемся в том же замкнутом кругу, мы не выйдем за пределы признания указанного выше взаимодействия. Однако признать взаимодействие еще не значит вскрыть его сущность. Понять его можно только отнеся взаимодействующие стороны к чему-то более общему, к какому-то целому, охватывающему обе эти стороны. Таким целым является развивающийся организм. Мозг и кровь — это такое же противоречивое единство, как организм и окружающая его среда. Подобно другим противоречивым единствам оно является источником поступательного движения природы. Решить проблему можно только подойдя к ней с эволюционных позиций.

Эволюционный принцип занял в современной физиологии прочное место. Выросла новая ветвь ее — эволюционная физиология. Программа ее и методы сформулированы Л. А. Орбели — основателем нового направления. Задачей эволюционной физиологии является не только выяснение филогенеза и онтогенеза той или иной функции организма, но и установление общих закономерностей их развития (Орбели, 1933а, 1938, 1942, 1959). Такие общие закономерности должны быть найдены и при решении проблемы регуляции внутренней среды.

Совершенствование животных в процессе эволюции происходит главным образом благодаря прогрессивному развитию мозга. И если тонкая регуляция свойств внутренней среды необходима для функции его, то надо прежде всего выяснить, как изменяются



его потребности на различных стадиях филогенеза и онтогенеза и каким образом эти потребности удовлетворяются питающей его средой; почему на высших ступенях развития требуется более точная регуляция свойств внутренней среды, большее их постоянство, чем на низших. Для этого нам необходимо точное знание особенностей обмена веществ мозга на отдельных стадиях индивидуального и видового развития. Мы должны, далее, понять, каким образом развивающаяся нервная система подчиняет себе внутреннюю среду, какие при этом пускаются в ход приемы. Дело не только в том, что в процессе эволюции возникают способы, при помощи которых она может поддерживать с наибольшей тщательностью свойства внутренней среды постоянными, но, как указывалось выше, и в том, чтобы эти свойства в зависимости от текущих потребностей закономерно изменять. Надо иметь в виду также, что развивающийся мозг все в большей и большей степени подчиняет себе все органы, в том числе и скелетную мускулатуру. Отсюда также вытекают новые требования к внутренней среде. Далее, в связи с установлением постоянства одного из свойств ее могут возникнуть новые требования к регуляции другого свойства. Так, переход от пойкилотермности к гомойотермности неизбежно связан с предъявлением новых требований к регуляции гликемии. Задача, следовательно, заключается в том, чтобы понять, как на разных стадиях развития осуществляется координация физиологических механизмов, регулирующих различные свойства внутренней среды.

При изучении эволюции регуляторных механизмов очень важно учитывать условия жизни организма, его среду обитания. Особенно большое значение это имеет при изучении таких свойств внутренней среды, как температура или водно-солевой ее состав. Прекрасной иллюстрацией значения среды обитания для развития осморегулирующих механизмов является недавно вышедший труд А. Г. Гинецинского (1961). При изучении такого компонента внутренней среды, как сахар крови, который играет роль одного из важнейших энергетических материалов, экологический момент имеет меньшее значение, но нет сомнения, что требования, предъявляемые к аппарату, регулирующему гликемию, также зависят от условий жизни. В главе IX будут приведены литературные данные, показывающие, что уровень гликемии у рыб, проводящих большую часть жизни в движении, выше, чем у малоподвижных рыб. Такие же отношения могут быть найдены и у представителей других классов животных.

Большой интерес представляет исследование периодических изменений свойств внутренней среды — изменений сезонных, суточных, а также связанных с половым циклом. И опять-таки дело не только в констатации этих изменений, а в том, чтобы их рас-



шифровать, чтобы понять, как они осуществляются и какое биологическое значение имеют, как они связаны с изменением поведения.

Среди вопросов, близко примыкающих к проблеме эволюции гомеостатических механизмов, стоит вопрос об их индивидуальных особенностях. Нет сомнения, что регуляция внутренней среды протекает по-разному и у отдельных людей, и у отдельных животных. С этим обстоятельством медицина столкнулась уже в древности, и оно с тех пор неизменно волнует медицинский мир. Современная биохимия и физиология обладают достаточно точными приемами изучения индивидуальных особенностей регуляции свойств внутренней среды. Эти приемы использованы все же далеко не достаточно. Можно приветствовать недавно появившийся труд Уильямса, «Биохимическая индивидуальность» (Williams, 1960), переведенный на русский язык. Однако описания существующих индивидуальных различий недостаточно. Надо попытаться выяснить, чем они обусловлены. Какую роль играют в их происхождении генетические факторы и какую — условия жизни. А самое главное — надо сопоставить индивидуальные особенности регуляции внутренней среды с особенностями организации индивидуума в других отношениях и прежде всего с особенностями организации нервной системы. Большое значение имеет правильная классификация этих особенностей. Наиболее научно обоснованной является классификация И. П. Павлова. Сопоставление особенностей регуляции внутренней среды с типологическими особенностями нервной системы представляет, на наш взгляд, большой интерес. В главе VII приведены некоторые результаты наших исследований особенностей регуляции гликемии у собак, принадлежащих к различным типам нервной системы. Следует признать, что в указанном направлении сделано очень мало. Надо полагать, что в будущем этому вопросу будет уделено больше внимания.

Мы указали только на часть вопросов, которые возникают при эволюционном подходе к проблеме внутренней среды, и не имеем возможности касаться их подробнее. Нам важно было лишь подчеркнуть необходимость широкого биологического освоения возникающих при этом вопросов.

На необходимость подхода к рассматриваемой проблеме с широких биологических позиций указывал уже давно один из наиболее видных продолжателей Клода Бернара — Холден. Его не удовлетворяла классическая трактовка ее. «Нельзя, — писал он, — основывать наше объяснение постоянства внутренней среды на структуре органов, которые регулируют ее, поскольку более близкое знакомство показывает, что сама структура зависит от постоянства внутренней среды» (стр. 91). «Среда, — читаем



мы в другом месте, — определяет нервные реакции, а нервные реакции — среду, но постоянства, которые при этом возникают, по-прежнему остаются необъяснимыми» (Haldane, 1917, стр. 93). Для решения проблемы взаимоотношения внутренней среды и внешней Холден считал необходимым создание новой физиологии, которая давала бы возможность изучать тонкость регуляции на неповрежденном организме. Однако пути, которые указывал Холден, поконились, с одной стороны, на слишком общих, с другой — на слишком ограниченных предпосылках, в критическую оценку которых мы здесь входить не можем. В то время, когда Холден писал свою книгу, новая физиология уже родилась. Это — физиология целостного организма, созданная И. М. Сеченовым и И. П. Павловым. Эволюционная физиология — ее идейное детище.

Однако, используя при решении проблемы гомеостазиса методологические принципы, разработанные И. П. Павловым и получившие свое дальнейшее развитие в эволюционной физиологии, нельзя игнорировать успехи современной физики и химии, успехи точного естествознания. Эти успехи дают возможности физиологии не только все глубже и глубже проникать в интимную природу отдельных процессов (без такого проникновения современная физиология развиваться не может), но они дают возможность прилагать методы точного математического анализа к процессам, характеризующим целостный организм, к процессам регуляции. На наших глазах родилась новая наука — кибернетика, наука об общих законах управления в живых организмах и в машинах. Творцами этой новой науки являются Винер, Эшби и ряд других крупных ученых. В том, что общие законы регулирования в живом организме и в машине одни и те же, нет ничего удивительного. Машина — это продукт живого организма, человека, это искусственный орган, созданный для лучшего выполнения той или иной функции, это орган, отторгнутый от живого организма и потерявший способность развиваться. Но законы управления в нем остались те же, что и в живом организме. Речь идет не о механизмах регулирования — они, конечно, совершенно различны, — а об общих принципах регулирования. Кибернетика как наука об общих законах управления в живом организме и в машинах имеет для учения о гомеостазисе огромное значение. Она должна быть использована при разработке этого учения. Должны быть найдены приемы точного учета регуляторных реакций для того, чтобы результаты исследования могли быть подвергнуты математической обработке. Благодаря кибернетике физиология целостного организма станет не менее точной наукой, чем физиология и биохимия отдельных его частей.

Нами изложены те основные принципы, на основе которых, по нашему мнению, должно строиться изучение регуляции внутрен-



ней среды, в частности регуляции одного из важнейших компонентов ее — сахара крови. Мы пытались в какой-то мере реализовать их в наших собственных исследованиях, а при изложении обширного литературного материала по возможности полно отразить то, что в этом направлении сделано. Большинство выполненных исследований посвящено анализу эффекторных механизмов регуляции. Ценности этих исследований ни в какой мере нельзя умалять. Они имеют первостепенное значение для решения тех вопросов, которые затронуты нами во введении. И в нашей книге им уделяется основное внимание. Важно, однако, под каким углом зрения их рассматривать. Вот почему мы сочли целесообразным предпослать рассмотрению частных вопросов изложение общих взглядов, из которых мы исходили.

---



## Глава II

### САХАР КРОВИ КАК КОМПОНЕНТ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ

#### Краткие исторические сведения об открытии сахара крови

Творцом современного учения о сахаре крови, как и учения о постоянстве внутренней среды, является Клод Бернар. Его представление о том, что сахар постоянно содержится в крови совершенно здоровых животных, было впервые публично изложено им на заседании Биологического общества в Париже 21 октября 1848 г. До этого сообщения французского ученого присутствие сахара в организме считалось признаком его патологического состояния.

Правда, уже учитель Бернара — Мажанди — признавал, что после принятия пищи, содержащей крахмалистые вещества, в крови появляется сахар. Исходя из опытов своего учителя, а также из выполненных им самим и применив более совершенную методику, Клод Бернар показал, что сахар содержится в крови животных при любом виде пищи и даже при голодании. Ученый пришел далее к выводу, что сахар крови происходит из печени и что он может вновь образовываться в ней из песахаристых веществ; иначе было бы непонятно, откуда он берется у длительно голодавших животных.

Несколькими годами позднее Бернар открыл, что сахар постоянно поступает в кровь из печени благодаря распаду особого вещества, содержащегося в ней, которое ученый и назвал сообразно роли, выполняемой этим веществом, гликогеном (Bernard, 1853).

Открытие гликогена, как это нередко бывало в истории науки, способствовал случай. Обычно Бернар определял сахар в двух порциях печени в один и тот же день. Но однажды ему пришлось оставить вторую порцию на другой день. В ней оказалось сахара гораздо больше, чем накануне. Это побудило Бернара поставить специальный опыт с промыванием печени. После того, как печень была полностью освобождена от сахара, он через несколько часов



все же вновь появился в ней. Бернар, таким образом, окончательно убедился, что сахар образуется в печени из содержащегося в ней особого вещества.

Однако уже после того, как Бернаром были приведены бесспорные доказательства гликогенной функции печени, некоторые весьма авторитетные ученые оспаривали эту функцию, как и вообще факт образования в нормальном организме сахара. Они по-прежнему считали, что наличие его в организме — это удел больных диабетом, что в печени сахар образуется только в результате посмертного разложения, что если он и образуется у здоровых животных при некоторых экспериментальных воздействиях, то это лишь свидетельствует о нарушении нормального течения химических процессов в организме. Именно на такой точке зрения стоял крупный английский ученый Пэви. В своей работе, напечатанной в 1860 г., Пэви писал о гликогене: «Поскольку это вещество не рассматривается автором (т. е. Пэви, — Л. Л.) как источник образования сахара в нормальном организме при физиологических условиях, он обозначил его как гепатин, то есть принадлежащий печени. Это вещество, бесспорно, предназначено для специальной и важной цели в экономии организма, но какова эта цель, этот вопрос остается в настоящее время открытым» (Pavy, 1860, стр. 529).

Мы видим, таким образом, что учение о сахаре крови, а также связанное с ним учение о гликогенной функции печени, как и всякие новые воззрения, были приняты научной мыслью не без сопротивления.<sup>1</sup>

### Характеристика сахара крови и методы его определения

Строго говоря, под сахаром крови следует понимать растворенную в ней глюкозу. Но так как в большинстве случаев для определения сахара применяются методы, основанные на способности его восстанавливать окислы металлов, то обычно данные о содержании его в крови включают в себя не только глюкозу, но и другие редуцирующие вещества, присутствующие в безбелковом фильтрате. Необходимо поэтому ясно себе представлять, какое искажение вносится вследствие этого в получаемые результаты.

Величина «остаточной редукции» или концентрация веществ, называемых Бенедиктом (Benedict, 1931) «сахароидами» (т. е. веществ, лишь по своей редуцирующей способности напоминающих сахар), в большой мере зависит от применяемой методики. Значение имеет, во-первых, вещество, которое подвергается восстановлению, и, во-вторых, способ осаждения белков крови.

<sup>1</sup> Более подробно об открытии сахара крови и гликогена печени см. у Юнга (Young, 1937a) и Л. Г. Лейбсона (1957).



В качестве восстанавливаемого вещества в большинстве работ применяется либо гидрат окиси меди (Bang, 1913; Folin a. Wu, 1920; Shaffer a. Hartmann, 1921; Somogyi, 1945, и др.), либо раствор феррицианида (Hagedorn u. Jensen, 1923; Fujita u. Iwatake, 1931, и др.). Гидрат окиси меди менее чувствителен к редуцирующим веществам, чем феррицианид. В качестве веществ, употребляемых для осаждения белка, пользуются обычно трихлоруксусной кислотой, вольфрамом натрия, солями ртути, гидратом окиси цинка, гидратом окиси кадмия. Гидрат окиси цинка, предложенный для этой цели Хагедорном и Иенсеном, удаляет наряду с белками несбраживаемые редуцирующие вещества в большей степени, чем средства, ранее применявшиеся для осаждения белков. Согласно Фужита и Иватаке, гидрат окиси кадмия еще более пригоден для данной цели. Поэтому эти авторы считают, что редуцирующие вещества, определяемые при помощи их метода, можно рассматривать как «истинный сахар» крови. В СССР этот метод нашел применение в работах Е. С. Лондона и его учеников (Лондон, 1935а). Однако более распространенным методом, применяемым в нашей стране, а также во многих других странах, является метод Хагедорна и Иенсена, используемый либо в первоначальном виде, либо в виде различных модификаций. Большое распространение имеет также предложенная Нельсоном (Nelson, 1944) колориметрическая модификация методики Сомоджи, который затем внес дальнейшие изменения в свою первоначальную прописку (Somogyi, 1945). Осаждение белков Сомоджи, как и Хагедорн и Иенсен, производит гидратом окиси цинка. В качестве восстанавливаемого вещества он использует гидрат окиси меди.

Для того чтобы оценить величину «остаточной редукции», восстанавливающая способность безбелкового фильтрата испытывается после сбраживания глюкозы дрожжами. За «истинный сахар» принимается в таком случае разница между количеством редуцирующих веществ до сбраживания и после него. Этот способ определения «остаточной редукции» и «истинного сахара» впервые применил Эге (Ege, 1920). Дрожжи, однако, сами содержат некоторое количество несбраживаемых редуцирующих веществ. Последние необходимо предварительно удалить (Somogyi, 1927).

Вместо дрожжей для определения, «остаточной редукции» может быть использована вошедшая недавно в лабораторный обиход глюкозооксидаза — фермент, специфически действующий на глюкозу (см. ниже). В этом случае содержание «сахароподов» в крови оценивается по разнице между общей редуцирующей способностью крови и концентрацией глюкозы, определенной при помощи глюкозооксидазы (Volk et al., 1961).

Для решения того же вопроса применялась, далее, хроматография. Ломан (Lohmann, 1956) определял общее содержание са-



хара в крови по Хагедорну и Иенсену, а глюкозу выделял хроматографическим методом.

Выполненные анализы дали авторам возможность следующим образом оценить «остаточную редукцию» крови: 5—15 мг% (Ege u. Roche, 1920), 10—30 мг% (Hiller et al., 1925), 23—31 мг% (Somogyi, 1927).

Мозенталь и Берри (Mosenthal a. Berry, 1946) нашли, что при определении сахара крови по методике Фолина и Ву остаточная редукция очень непостоянна и колеблется от 1 до 78 мг%. Ломан (Lohmann, 1956), выделявший глюкозу хроматографически и определявший общую редуцирующую способность безбелкового фильтрата крови по Хагедорну и Иенсену, также приводит сильно колеблющиеся величины (0—40 мг%). Наконец, Фольк и соавторы (Volk et al., 1961), определявшие содержание глюкозы в крови при помощи глюкозооксидазы, а общую редуцирующую способность по Сомоджи—Нельсону, нашли, что содержание «сахароидов» в крови нормальных лиц равно  $6.0 \pm 4.0$  мг%, в крови же диабетиков —  $21.0 \pm 6.0$  мг%.

Что же представляют собой остаточные редуцирующие вещества? Большая часть их падает на глюкуроновую кислоту, мочевую кислоту, креатинин, метионин, глутатион. Согласно Фашена (Fashena, 1933), на последний приходится примерно одна треть всех остаточных редуцирующих веществ. Более высокое содержание их у диабетиков Фольк и соавторы (см. выше) объясняют накоплением в крови глюкуроновой кислоты или веществ, близких к ней.

Итак, определяя содержание сахара в крови по его редуцирующей способности, мы должны помнить, что при этом мы определяем не только «истинный сахар», но сверх того еще так называемую остаточную редукцию. Однако величина этой остаточной редукции, как правило, не столь велика, чтобы отказаться от способа восстановления как метода определения концентрации сахара в крови.

Выше перечислены основные методы определения сахара в крови по его редуцирующей способности. Методы эти получили широкое распространение не только в том виде, в каком их предложили авторы, но и в различных модификациях, как титриметрических, так и колориметрических. Большой интерес представляет предложенный в последнее время автоматический метод определения глюкозы крови, также основанный на ее редуцирующей способности. В качестве восстанавливаемого вещества используется феррицианид. Степень восстановления определяется колориметрически. Кровь вводится в аппарат («автоанализатор»), где она последовательно смешивается с соответствующими растворами. Интенсивность окраски регистри-



руется при помощи фотоэлектрического устройства (Grady a. Lamar, 1959).

Наряду с методами, основанными на восстановлении, в последние годы для определения сахара крови предложен ряд других приемов. Так, Мендель и соавторы разработали способ, основанный на образовании окрашенных продуктов при нагревании сахаров с серной кислотой (Mendel et al., 1954). При этом образуется 5-гидроксиметилфурфурол, который, вступая в связь с одним из своих предшественников, окрашивает раствор в красный цвет. Реакция эта является специфической для глюкозы, фруктозы и близких к ним веществ.

Другой колориметрический метод основан на реакции сахаров с антроном (Roe, 1955; Nugent a. Fleming, 1958).

Наконец, большого внимания заслуживает упомянутый выше метод, основанный на окислении глюкозы ферментом глюкозооксидазой (Keilin a. Hartree, 1952; Froesh a. Renold, 1956; Saifer a. Gerstenfeld, 1958; Лукомская и Городецкий, 1960, 1961). Преимущество этого метода заключается в том, что с его помощью определяется только глюкоза. Он является, таким образом, единственным специфическим для глюкозы. Зарубежные авторы пользуются ферментом, получаемым из *Penicillium notatum* или *Aspergillus niger*. В Советском Союзе глюкозооксидаза выделена в виде препарата микроцида из *Penicillium vitale* Pidopl. et Bilai. В чистом виде фермент может быть получен из микроцида по прописи М. Ф. Гулого и Р. Г. Дегтярь (1953).

Метод определения глюкозы путем ферментативного окисления основан на образовании из нее глюконовой кислоты и перекиси водорода ( $\text{глюкоза} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{глюконовая кислота} + \text{H}_2\text{O}_2$ ). Образовавшаяся перекись водорода в присутствии пероксидазы и донаторов водорода *o*-дионизидина или *o*-толуидина разлагается; указанные же органические вещества окрашиваются. Интенсивность окраски определяется фотоэлектроколориметром.

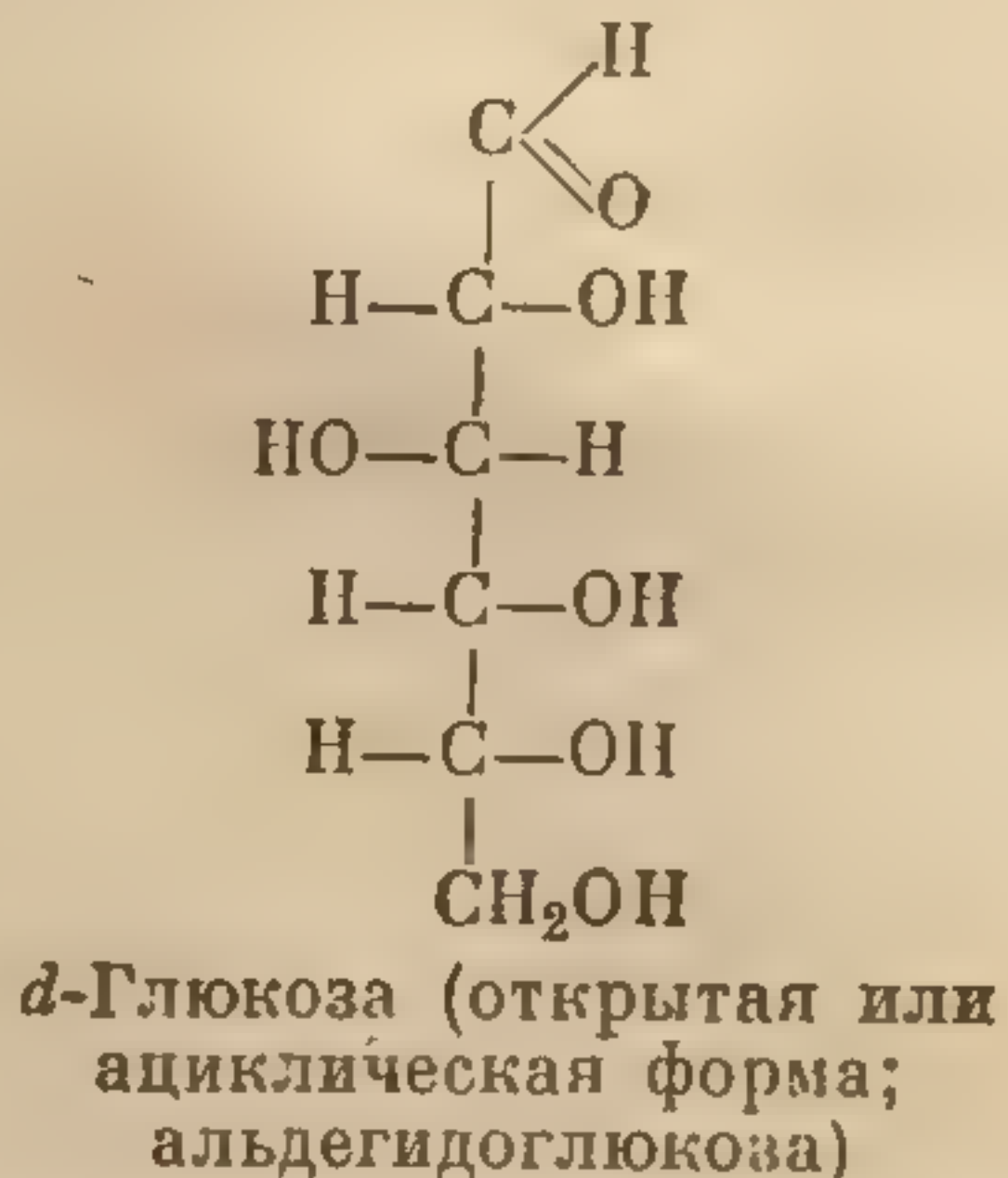
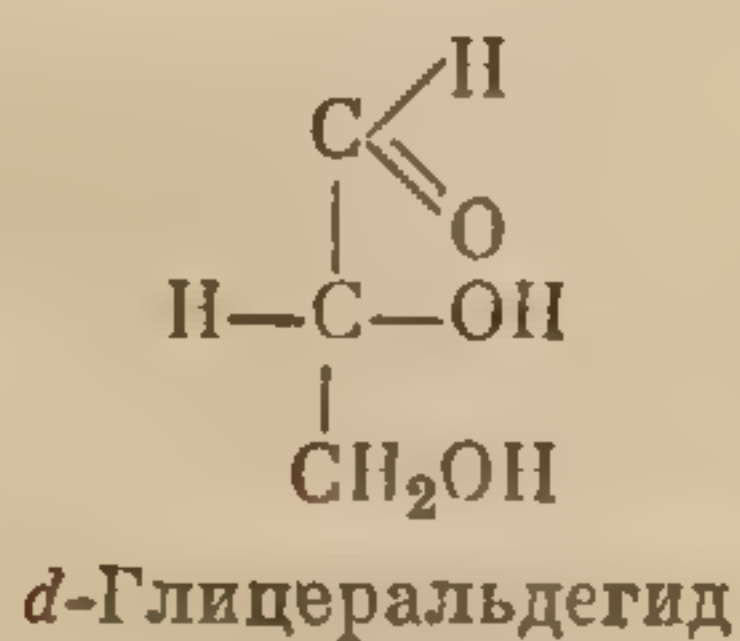
Как сказано выше, под «истинным сахаром» крови следует понимать глюкозу. Все же в небольшой концентрации в крови имеется также фруктоза. По Л. Г. Шерману (1947) в крови человека содержится около 8—9 мг% фруктозы, по В. И. Панисяку и П. Р. Гиршберг — 2—2.5 мг%. Последние авторы считают, что в организме, как и вне его, из глюкозы все время в небольшом количестве образуется фруктоза, чему они придают важное значение в обмене углеводов (Панисяк, 1948; Панисяк и Гиршберг, 1950). Упомянем попутно о том, что сравнительно большие количества фруктозы содержатся в крови плода некоторых животных (Bacon a. Bell, 1948) (см. главу VIII).

Хотя вопрос о значении фруктозы в обмене углеводов заслуживает серьезного внимания, все же при изучении регуляции

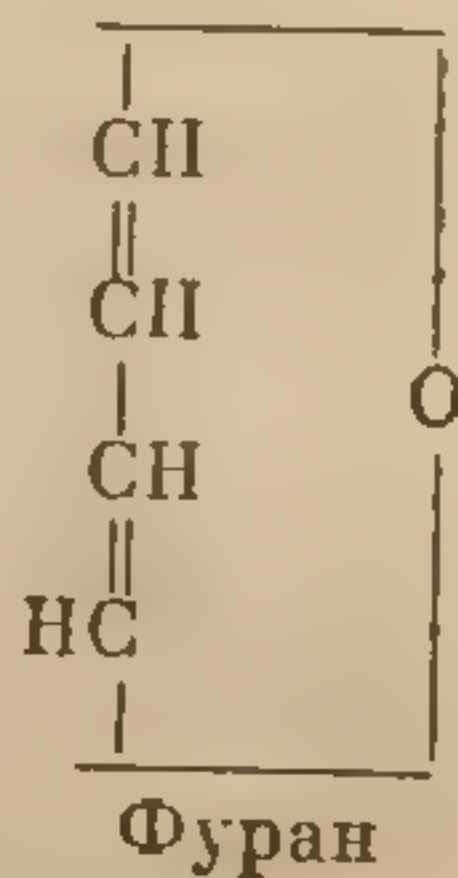
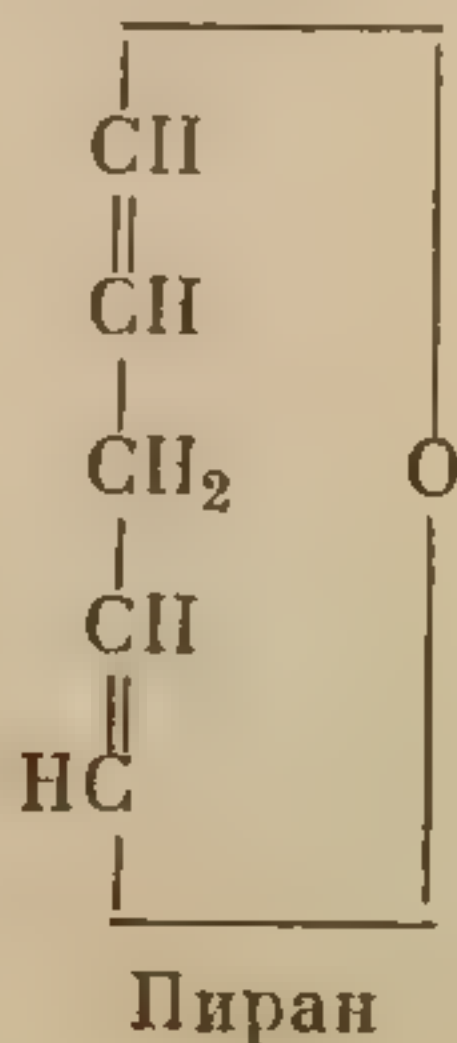


содержания сахара в крови главный интерес несомненно представляет глюкоза, и именно ее имеют в виду, изучая эту регуляцию.

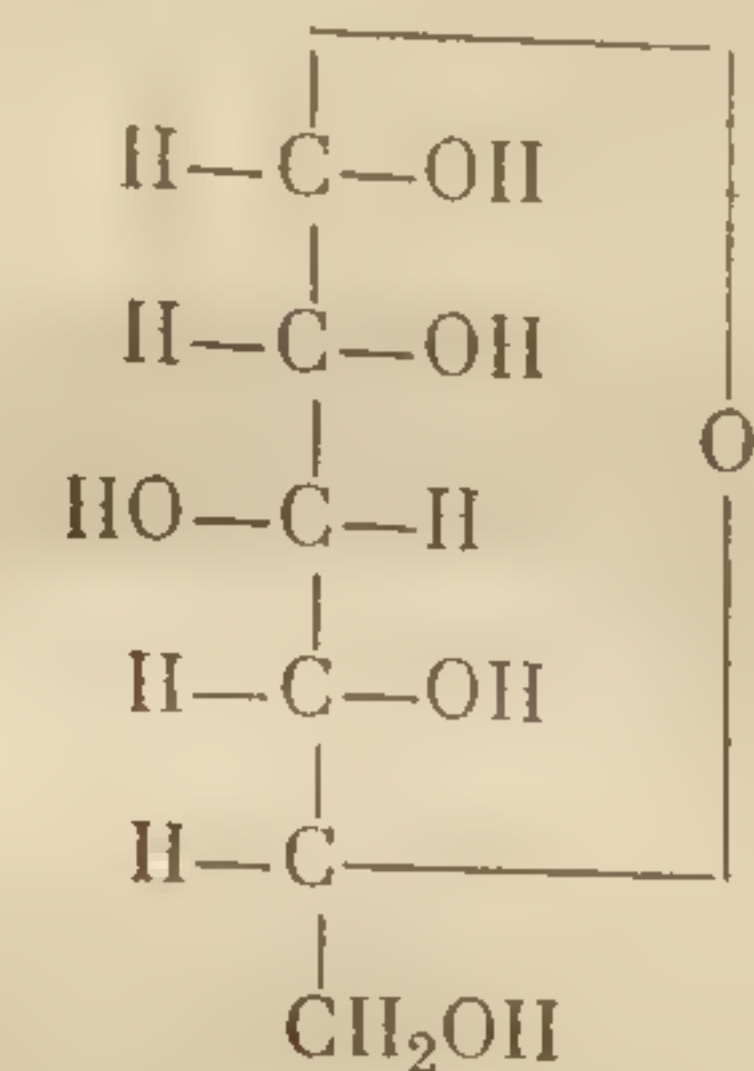
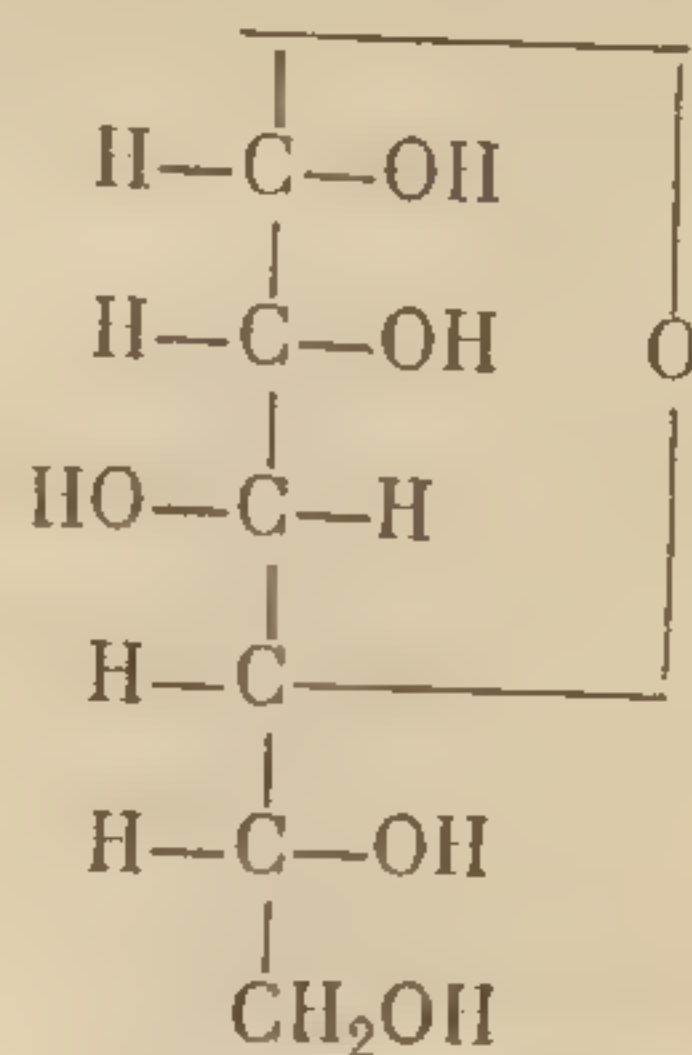
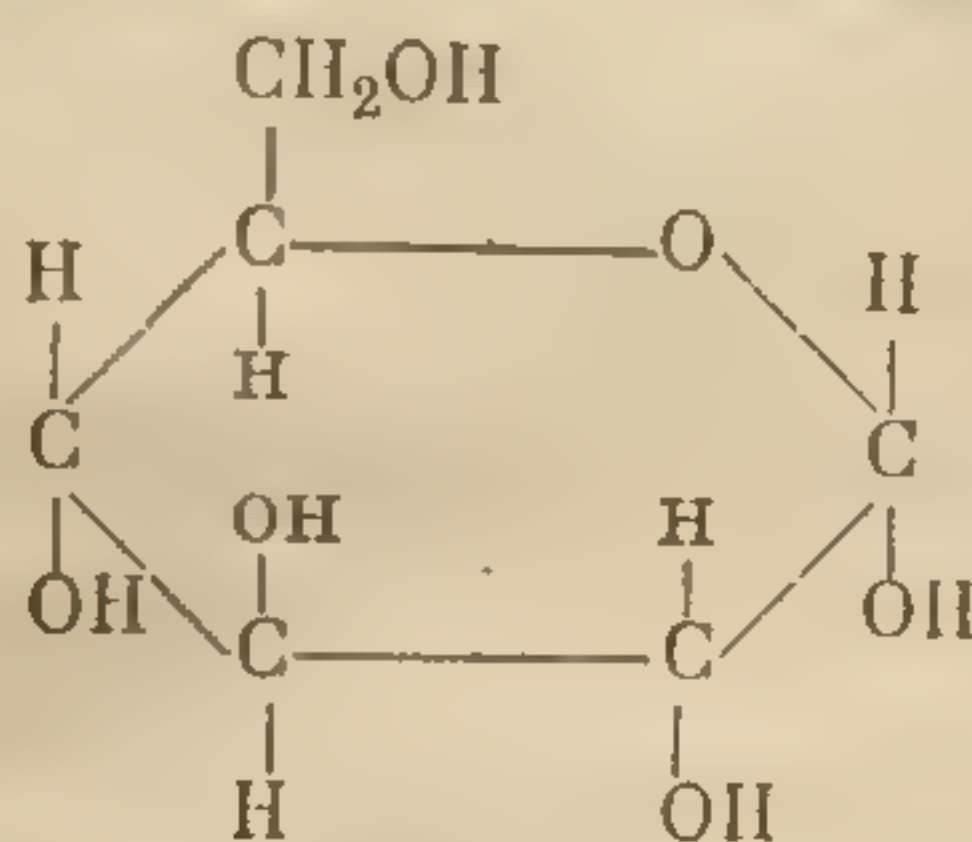
Встречающаяся в природе глюкоза является *d*-глюкозой, т. е. формула ее может быть выведена из формулы *d*-глицеральдегида. *d*-Глицеральдегидом принято называть тот изомер этого соединения, у которого гидроксильная группа при втором атоме углерода помещается справа. Все *d*-сахара имеют гидроксильную группу у предпоследнего углеродного атома справа, все *l*-сахара — слева. Таким образом, номенклатура сахаров строится не по тому, вращает ли тот или иной сахар плоскость поляризации вправо или влево, а по генетической связи с *d*- или *l*-глицеральдегидом.



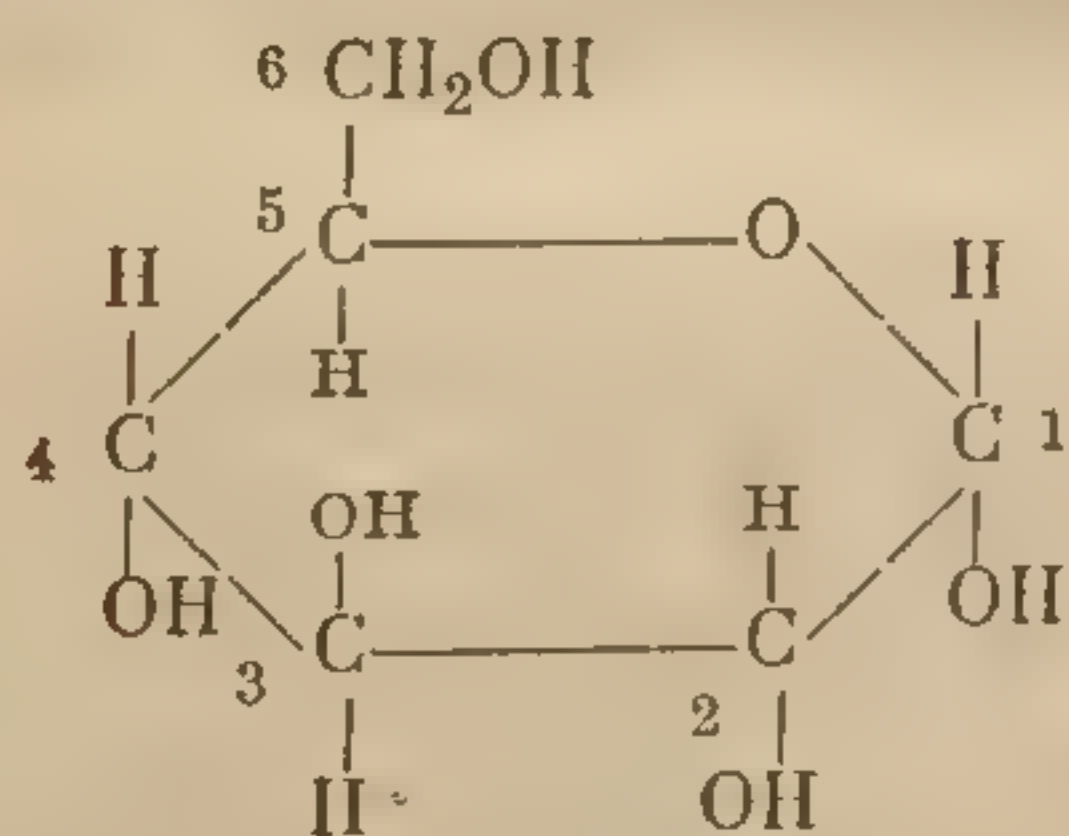
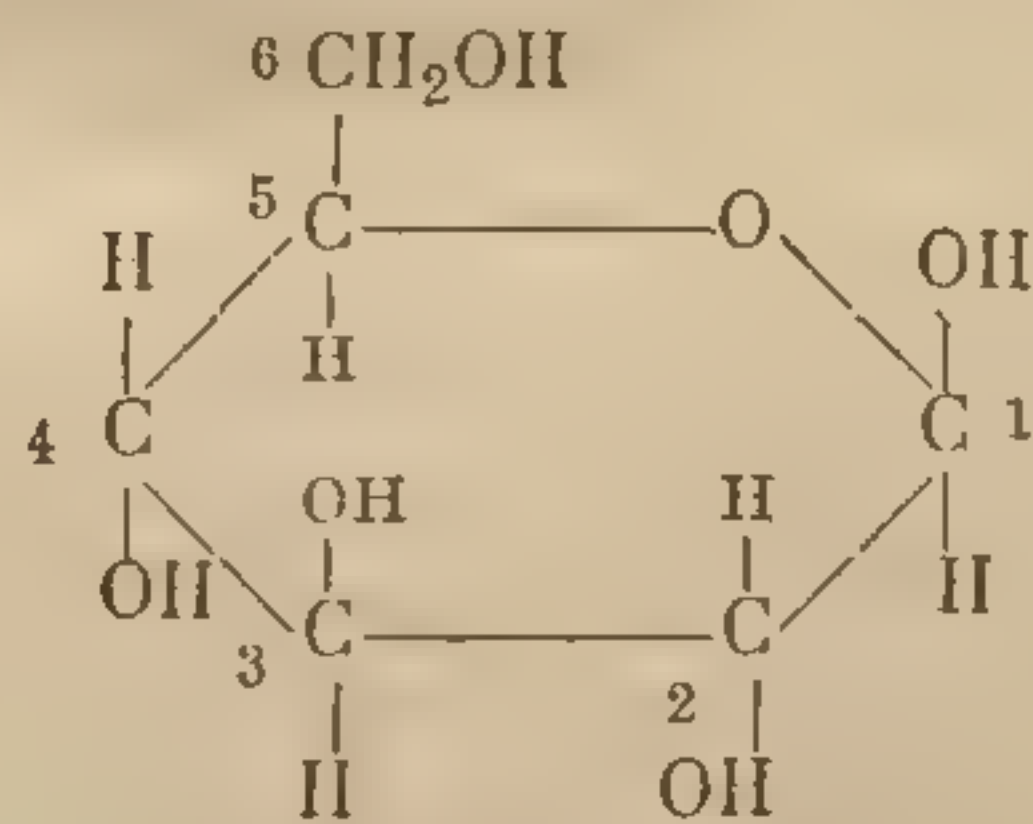
Структура глюкозы может быть различной; она может иметь форму открытой цепи (альдегидо-*d*-глюкоза) и форму кольца. Кольцевая структура может быть выведена как из пирана, так и из фурана. Соответственно этому глюкоза носит название глюкопиранозы или глюкофуранозы. Первая форма более стабильна, вторая менее. Глюкоза крови является *d*-глюкопиранозой.





*d*-Глюкопираноза*d*-ГлюкофуранозаИное изображение  
*d*-глюкопиранозы

Как и в других растворах, глюкопираноза находится в крови в двух видах:  $\alpha$  и  $\beta$ . В  $\alpha$ -глюкопиранозе гидроксильные группы, связанные с 1-м и 2-м углеродными атомами, направлены в одну сторону (их взаиморасположение обозначается как *cis*); в  $\beta$ -глюкопиранозе указанные гидроксильные группы направлены в разные стороны (их взаиморасположение обозначается как *trans*).

 $\alpha$ -*d*-Глюкопираноза $\beta$ -*d*-Глюкопираноза

Кристаллическая глюкоза, добытая из природного материала, является  $\alpha$ -*d*-глюкопиранозой. Она обладает способностью в большей мере вращать плоскость поляризации вправо ( $[\alpha]_D = +113^\circ$ ), чем  $\beta$ -*d*-глюкопираноза ( $[\alpha]_D = +19^\circ$ ).



Будучи растворена,  $\alpha$ -глюкопираноза частично превращается в  $\beta$ -глюкопиранозу, почему интенсивность вращения плоскости поляризации постепенно падает, пока между двумя формами не установится равновесие ( $[\alpha]_D = +52^\circ$ ). Это явление носит название мутаротации. Незначительная часть глюкозы находится в растворах, а следовательно и в крови, в виде соединения с открытой цепью. Благодаря этому растворы обладают редуцирующей способностью. Между открытой и кольцевой структурами в каждый данный момент существует равновесие.

Было высказано предположение, что циркулирующая в крови глюкоза отличается по своей химической природе от той, которая находится в обычных водных растворах. В крови будто бы наряду с  $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкозой содержится  $\gamma$ -глюкоза, обладающая большей реактивностью (Winter a. Smith, 1922, и др.). Эта точка зрения, однако, не нашла поддержки.

Реактивная способность глюкозы и других сахаров, или, другими словами, их активность, определяется, по-видимому, способностью принимать ациклическую форму (Степаненко, 1945). Открытая форма сахара является наиболее реактивной. Фуранозы в растворах более «активны», чем пиранозы, потому, что они в большей степени склонны принимать ациклическую форму. Как полагает Б. И. Степаненко, биологическое значение процесса фосфорилирования глюкозы в тканях в большой мере заключается в том, что этим путем глюкопираноза превращается в фруктофуранозу. Тем самым облегчается образование ациклических соединений и дальнейшее химическое превращение гексозы.

Довольно энергично обсуждался в недалеком прошлом вопрос о том, содержится ли вся глюкоза в крови в виде простого раствора, или часть ее содержится в виде непрочного соединения с белками. Вторая точка зрения особенно настойчиво поддерживалась французскими учеными, сначала Лепином (Lépine, 1909, 1921), а затем Бьерри и его сотрудниками (Bierry et Rathery, 1927). Однако против этой точки зрения выдвинуты весьма веские аргументы. Особенно убедительны в этом отношении опыты Михаэлиса и Рона (Michaelis u. Rona, 1908), которые помещали в коллоидные мешочки одинаковое количество крови и погружали эти мешочки в растворы глюкозы различной концентрации — от 0.05 до 0.2%; если концентрация глюкозы в растворе была равна содержанию ее в крови, диффузии ни из мешочка наружу, ни из раствора в коллоидный мешочек не происходило. Ясно, что если бы только часть глюкозы крови была в свободном состоянии, то в этих условиях глюкоза из окружающего раствора должна была бы поступать внутрь мешочка. В последующие годы были сообщены и другие факты, говорящие против взглядов Бьерри и прочих сторонников существования связанного сахара.



Нейман, применявший методику определения связанного сахара, предложенную Бьерри, пришел к выводу, что, «несмотря на химическую близость к глюкозе образовавшихся в результате гидролиза веществ, полученные данные не могут быть выдвинуты в защиту положения о роли связанного сахара крови как одной из переходных форм глюкозы в процессе ее усвояемости, также недостаточно данных для признания за связанным сахаром роли резерва углеводов в крови» (Нейман, 1929, стр. 202).

В последнее время вопросу о связанных углеводах в плазме крови вновь уделяется большое внимание. Однако, как установлено, с белками связана не глюкоза, а другие моносахариды: галактоза, манноза, фукоза. Наряду с другими углеводами (ацетилгексозами, сиаловая кислота) они образуют гликопротеины сыворотки, количество которых меняется при некоторых заболеваниях (Goa, 1955; Stary, 1959).

### Содержание сахара в крови у высших животных и человека

Сведения о концентрации сахара в крови у животных, находящихся на различных ступенях филогенетического развития, сообщены в главе IX. Что касается данных об уровне гликемии у высших животных и человека, то величины, приводимые различными авторами, естественно, колеблются. Это объясняется разнообразием использованных методик, неодинаковыми условиями, в которых производилось определение, и, конечно, индивидуальными колебаниями. Ориентировочные сведения, относящиеся к сельскохозяйственным и лабораторным животным, могут быть почерпнуты из таблиц, приводимых Бангом (Bang, 1913) и В. А. Лейбович-Лившиной (1928) (табл. 1).

Величины, относящиеся к собаке, явно завышены. Мы в наших стандартных условиях опыта никогда не находили такого высокого содержания сахара в крови.

Данные Весселова (Wesselow, 1931) о содержании сахара в крови у человека, полученные разными авторами, приведены в табл. 2. Как видно, верхняя граница гораздо более устойчива, чем нижняя. К сожалению, Весселов не указывает методику, которой пользовались цитируемые им авторы.

Олбриттон в своих «Стандартных величинах крови» (Albritton, 1952) приводит в качестве нормальных величин 80—120 мг%. Сундерман и др. (Sunderman et al., 1951) считают нормальными величинами 70—120 мг%.

Целый ряд работ посвящен вопросу о распределении сахара крови между плазмой и эритроцитами. Большинство авторов приходит к выводу, что в этом отношении существуют большие видовые различия. Иллюстрацией могут служить данные, при-



веденные в статьях Шопа (Shope, 1928) и Сомоджи (Somogyi, 1928) (табл. 3).

Как видно, у человека сахар в крови распределен почти равномерно между эритроцитами и плазмой. Различные величины, приводимые Шопом и Сомоджи, объясняются, по-видимому, тем, что первый определял общее количество редуцирующих веществ, второй же только сбраживаемого, т. е. истинного, сахара. Этим же обстоятельством следует в большой мере объяснить и расхожде-

Таблица 1

Содержание сахара в крови  
различных животных и человека (в ‰)

Объект исследования	По Бангу (Bang, 1913)	По Лей- бович- Ливши- ной (1928)
Человек . . . . .	0.09	—
Корова . . . . .	0.08	0.03
Лошадь . . . . .	0.08	0.10
Верблюд . . . . .	—	0.09
Овца . . . . .	0.07	—
Коза . . . . .	0.08	—
Свинья . . . . .	0.07	—
Кролик . . . . .	0.10	0.12
Кошка . . . . .	0.15	0.16
Собака . . . . .	0.16	0.13
Морская свинка . . . . .	0.12	0.18
Мышь . . . . .	—	0.09
Утка . . . . .	0.15	—
Гусь . . . . .	0.15	—
Курица . . . . .	0.20	—

ния между данными других авторов. Действительно, Эге и Рохе (Ege u. Roche, 1920) нашли, что остаточная редукция падает в большей степени на эритроциты. По данным этих авторов, содержание истинного сахара в водных фазах эритроцитов и плазмы крови человека равно, но так как воды содержится в эритроцитах меньше, то отношение заключенного в них сахара к сахару плазмы равно 80 : 100. Те же результаты были получены и рядом других авторов (Wesselow, 1931; Calvin, 1932; MacKay, 1932).

Встречаются, однако, и иные утверждения. По данным Фолина и Сведберга (Folin a. Svedberg, 1930), концентрация сахара, растворенного в воде эритроцитов, примерно в два раза превышает концентрацию растворенного в плазме. Олмстэдт (Olmstedt,



1936) полагает, что весь сахар в крови млекопитающих, в том числе и человека, содержится в плазме. Эритроциты становятся проницаемыми для сахара только под влиянием антикоагулянтов, например оксалата. При этом у животных разных видов проницаемость увеличивается неодинаково. У человека уже через 2 часа устанавливается равномерное распределение сахара между эритроцитами и плазмой, а у свиньи не устанавливается даже через 6 час. Эти взгляды Олмстэда не нашли подтверждения в трудах других авторов (Newirth, 1936; Klinghoffer, 1940). Можно считать установленным, что у приматов сахар распределен равномерно или почти равномерно между плазмой и эритроцитами; у многих же других млекопитающих он содержится главным образом в плазме.

Следует отметить, что ядерные эритроциты птиц почти свободны от сахара. Белл (Bell, 1957) установил, что концентрация глюкозы в цельной крови у кур равна примерно 200 мг %, а в эритроцитах всего около 3 мг %. Так как относительный объем эритроцитов меняется в зависимости от физиологических состояний, то последние могут отразиться также и на содержании сахара в крови, даже если концентрация его в плазме и в эритроцитах останется неизменившейся. Так, у несушек объем эритроцитов несколько ниже, чем у кур, переставших нестись. У первых соответственно этому концентрация сахара в крови выше. Инъекция тестостерона ведет к снижению концентрации сахара в крови, что, по-видимому, связано с увеличением относительного объема эритроцитов, а не с падением содержания сахара в плазме. Факты эти следует иметь в виду при незначительных изменениях содержания сахара в крови.

Чем объяснить видовые различия в распределении сахара крови? Сомоджи пытался связать их с различной скоростью гликолиза, исходя из предположения Левин (Loewi, 1927), что гликолиз в крови происходит тем интенсивнее, чем больше сахара адсорбировано эритроцитами (Somogyi, 1933; см. также: Браунштейн, 1928). Однако никакой связи между скоростью гликолиза и коэффициентом распределения сахара Сомоджи установить не смог. Зато ему удалось констатировать параллелизм между видо-

Таблица 2

Содержание сахара в крови у человека [по данным авторов, приведенным в работе Веселова (Wesselow, 1931)].

Сахар (в %)	Автор
0.07—0.10	Наунин
0.08—0.11	Клемперер
0.07—0.11	Лифман и Штерн
0.07—0.10	Холлинггер
0.10—0.11	Банг
0.06—0.11	Лейре
0.08—0.11	Франк



Таблица 3

Распределение сахара между составными элементами крови (в мг %)

Объект исследования	По Шопу (Shope, 1928)			По Сомоджи (Somogyi, 1933)	
	в эритроцитах	в плазме	в цельной крови	в эритроцитах	в сыворотке
Бык . . . . .	30	55	45	15	85
Теленок . . . . .	—	—	—	61	136
Баран . . . . .	—	—	—	36	101
Свинья . . . . .	—	—	—	13	80
Собака . . . . .	38	109	76	7	80
Кошка . . . . .	—	—	—	—	—
Кролик . . . . .	—	—	—	35	150
Морская свинка . . . . .	—	—	—	48	115
Обезьяна . . . . .	—	—	—	73	263
Человек . . . . .	—	—	—	79	331
	37	115	81	42	144
	—	—	—	40	147
	139	137	138	40	127
	—	—	—	67	187
	—	—	—	124	149
	—	—	—	122	144
	121	103	111	114	151
	—	—	—	80	100

выми различиями коэффициента распределения и скоростью распада фосфатов, найденной В. А. Энгельгардтом и М. Н. Любимовой (1930).

Вопрос о факторах, определяющих коэффициент распределения глюкозы между эритроцитами и плазмой крови, детально рассмотрен в работе А. И. Колотиловой и В. А. Энгельгардта (1937). Авторы показали, что скорость гликолиза является одним из существенных факторов. Коэффициент распределения определяется не одной проницаемостью эритроцитов и поэтому не может служить показателем ее. Так, эритроциты свиньи не содержат глюкозу благодаря их практической непроницаемости для нее, тогда как у кролика низкое содержание глюкозы в эритроцитах объясняется не отсутствием проницаемости, а интенсивным гликолизом. Если же исключить гликолиз, то можно убедиться, что эритроциты кролика вполне проницаемы для глюкозы. Правда, скорость проникновения ее в красные кровяные тельца не столь



велика, как у человека, для которого характерна максимальная их проницаемость при умеренной гликолитической активности.

Возможно, что различным участием указанных двух факторов объясняется неодинаковое распределение сахара между эритроцитами и плазмой в различных физиологических условиях. Так, по данным В. А. Щербатской (1939), это распределение меняется в результате введения глюкозы и адреналина; содержание сахара в плазме в этих условиях повышается в большей степени, чем в эритроцитах. Опыты проводились на собаках. А. И. Караев и В. М. Эфендиева (1940), также экспериментировавшие на собаках, нашли, что в условиях гипогликемии, вызванной исключением печени, содержание сахара в эритроцитах падает в большей мере, чем содержание его в плазме.

Далеко не ясен вопрос об истинной природе проницаемости эритроцитов для глюкозы и других сахаров. Из того факта, что глюкоза равномерно распределена в плазме и эритроцитах человека, Питерс и Ван-Слайк (Peters a. Van-Slyke, 1946) сделали вывод, что проникновение глюкозы в эритроциты происходит путем диффузии. Однако большинство авторов, более тщательно изучавших вопрос, полагают, что процесс этот значительно более сложен. Весьма важным является факт, установленный Клингхоффером и подтвержденный другими авторами, что глюкоза при высокой концентрации проникает в эритроциты в относительно меньшей степени, чем при низкой (Klinghoffer, 1935). Розенберг и Вильбрандт (Rosenberg a. Wilbrandt, 1952) на основании существующих в литературе данных и результатов собственных опытов пришли к заключению, что проникновение глюкозы внутрь человеческих красных кровяных телец — это процесс, находящийся под контролем ферментов. В основе его, полагают они, лежит реакция фосфорилирования; в этом отношении он сходен с проникновением глюкозы в почечные канальцы и слизистую оболочку кишечника. Виддас (Widdas, 1954), тщательно изучивший кинетику перехода сахаров из окружающего раствора в эритроциты, выдвинул гипотезу «переносчиков», однако какого-либо ясного представления о природе этих «переносчиков» он не дает.

Фауст вновь тщательно изучил вопрос и пришел к выводу, что в основе проникновения глюкозы из плазмы в эритроциты лежит процесс «измененной диффузии» (Faust, 1960).

А. С. Трошин (1951, 1956) применил к вопросу о проникновении сахаров в эритроциты безмембранную теорию проницаемости, разработанную Д. Н. Насоновым. Согласно Трошину, все особенности перехода сахаров из окружающей среды в эритроциты могут быть полностью объяснены с точки зрения сорбционной теории, т. е. совместным действием таких факторов, как растворимость, адсорбция и хемосорбция (под хемосорбцией понимается



способность вещества вступать в химическую связь с коллоидами клетки).

Для окончательного решения вопроса об интимной природе явлений проницаемости эритроцитов для глюкозы требуются, очевидно, дальнейшие изыскания.

Хотя вопрос о распределении сахара между плазмой и эритроцитами представляет несомненный интерес, он с точки зрения проблемы регуляции содержания сахара в крови имеет второстепенное значение. Дело в том, что почти во всех работах, посвященных регуляции гликемии, сахар определялся в цельной крови. То обстоятельство, что таким путем удалось выяснить множество важных вопросов, даст основание сделать следующий вывод: либо регуляция гликемии направлена на поддержание определенной концентрации глюкозы в цельной крови, либо, если поддерживается постоянство содержания сахара в плазме, между последней и эритроцитами имеется в этом смысле неизменное или почти неизменное для каждого вида соотношение.

#### Колебания содержания сахара в крови в нормальных условиях

Хотя обычно принято говорить о постоянстве содержания сахара в крови, но это постоянство не следует понимать в абсолютном смысле. В действительности даже в совершенно нормальных условиях происходят более или менее значительные изменения уровня гликемии.

По вопросу о колебаниях содержания сахара в крови в течение суток имеется довольно большая литература. Так, А. С. Воронов и М. Н. Мишнаевский (1928), многократно в течение суток определяя концентрацию сахара в крови у кроликов и человека, не принимавших пищи, нашли, что размах колебаний между минимальным и максимальным уровнями гликемии равен у различных кроликов от 28 до 80%, а у различных людей — от 36 до 125%. Приведенные данные, однако, показывают, что такой большой размах колебаний наблюдался только у одного человека, у остальных же эти колебания были гораздо меньше. Те же авторы (Мишнаевский и Воронов, 1931) провели наблюдения также на нескольких собаках, которых длительное время кормили в одни и те же часы. Оказалось, что даже в условиях голодания у этих собак в часы обычного кормления наблюдалось повышение уровня гликемии.

Л. М. Краснянский (1929) определял содержание сахара в крови у трех лиц каждый раз на протяжении всего дня. Если испытуемый принимал пищу, то через час после еды наблюдалось отчетливое повышение содержания сахара в крови. При голодании уровень гликемии также колебался, но нерегулярно. К ве-



черу у всех трех лиц наблюдалась тенденция к снижению его. Автор считает, что повышение содержания сахара в крови после приема пищи связано с всасыванием углеводов, так как оно наблюдалось только тогда, когда испытуемый проглатывал пищу, содержащую углеводы; если он ее только жевал и не проглатывал, повышения не наблюдалось. Не наблюдалось нарастания гликемии и при приеме пищи, не содержащей углеводов, например жирной свинины.

Л. М. Краснянский и В. А. Дзиковский (1931) изучали этот же вопрос на петухах. Независимо от того, кормились ли петухи или нет, у них наблюдалась определенная периодичность в колебаниях гликемии: к вечеру уровень ее повышался, затем происходило западение его; около полуночи, когда петухи просыпаются для первого крика, наблюдался опять подъем; наконец, новый подъем, не приуроченный к определенному часу, наблюдался утром (Дзиковский, 1937).

Периодические изменения в содержании сахара в крови у человека обнаружил Питтс (Pitts, 1943). Он нашел, что в 12 час. ночи содержание сахара в крови примерно на 10 мг% выше, чем днем. Голодание до 48 час. не меняет ритма. При изменении образа жизни ритм извращается, но на это требуется не менее 5, а в некоторых случаях даже 14 дней.

М. И. Деревягин (1936) констатировал дневные колебания уровня гликемии у белых крыс, а именно, по его данным, содержание сахара в крови между 12 и 3 час. дня закономерно повышается, после чего постепенно возвращается к норме. Крысы при этом не получали корма. Автор, как и А. С. Воронов и М. И. Мишнаевский, связывает наблюдающийся подъем с привычным в эти часы приемом пищи. Он усматривает причину в условнорефлекторном усилении внешней секреции поджелудочной железы и частичном разрушении инсулина вырабатываемым трипсином. Объяснение Деревягина нам представляется несколько искусственным.

Существование суточной периодики в регуляции гликемии подтверждается целым рядом работ, посвященных изучению содержания гликогена в печени в различное время суток (Forsgren, 1928; Euler и. Holmquist, 1934; Sjörgen et al., 1938; Ковальский и Плетнева, 1947, 1948).

Наряду с наличием суточного ритма имеются указания и на существование сезонного ритма в регуляции содержания сахара в крови (Fujii, 1922, 1924, и др.).

Значительный интерес представляют спонтанные колебания содержания сахара в крови, которые могут быть обнаружены при частом определении его через короткие промежутки времени.

Так, Морнак, определяя гликемию у здоровых лиц и у диабетиков каждые 15 мин., смог обнаружить совершенно отчетливые



спонтанные колебания. Автор объясняет эти колебания чередующимся преобладанием двух антагонистических систем, регулирующих концентрацию сахара в крови (Mauriac et al., 1933).

Подробно вопрос о спонтанных колебаниях уровня гликемии изучался Э. С. Алексенцевой (1939; см. также: Алексенцева и др., 1947). Она определяла содержание сахара в крови в пробах, которые брала из артерии каждые 3 мин. Оказалось, что у собак в нормальных условиях наблюдаются весьма значительные колебания этого содержания. Так, у одной из собак Алексенцева отмечает колебания от 60 почти до 200 мг%. Весьма важно, что перерезка мозга ниже продолговатого устраняет указанные колебания. Г. В. Фольборт на основании данной работы, а также других исследований, выполненных в его лаборатории, приходит к выводу, что колебания уровня сахара и хлоридов крови являются выражением физиологической динамики соответствующих регуляторных аппаратов (Фольборт, 1940).

К. С. Косяков (1949) изучал колебания содержания сахара в крови у людей. Для характеристики интенсивности этих колебаний он предложил специальный индекс. Согласно его данным, важную роль в их возникновении играет нервная система. Наряду с сахаром Косяков определял и другие компоненты крови (холестерин, остаточный азот, каталазу и др.). Этим путем он стремился выяснить сопряженность регуляции различных сторон обмена веществ.

Роль центральной нервной системы в происхождении колебаний уровня гликемии изучалась также Н. А. Свенинковой (1958) как на людях, так и на собаках. Амплитуда колебаний была различной у разных индивидуумов. Наркотики (эфир и морфий, пентотал, большие дозы люминала) уменьшали колебания. К такому же результату приводило хроническое введение бромидов. Вещества, стимулирующие нервную систему (фенамин, камфора) приводили, наоборот, к усилению колебаний содержания сахара крови. В момент засыпания (после длительного лишения сна или введения малых доз люминала) колебания были также сильно выражены. У животных с частичной денервацией печени колебания уровня гликемии были выражены резче, чем в норме, а после удаления правого надпочечника и денервации левого они ослаблялись. По-видимому, надпочечники принимают в возникновении частых колебаний содержания сахара крови деятельное участие. Денервированная печень оказывается к адреналину особенно чувствительной.

Задачей дальнейших исследований является более глубокое проникновение в физиологическую сущность всех перечисленных здесь видов колебаний содержания сахара в крови.



### Пути использования и значение сахара крови для функций организма

Не приходится сомневаться в том, что углеводы играют исключительно важную роль в энергетическом хозяйстве организма. Деятельность всех органов находится в той или иной мере в зависимости от имеющихся в их распоряжении углеводов. Различие, однако, заключается, во-первых, в том, что некоторые органы могут использовать в качестве источников энергии и другие пищевые вещества, и, во-вторых, в том, что местные резервы углеводов в тканях весьма неодинаковы. И то и другое определяет степень зависимости обмена веществ органа, а следовательно, и функции его от концентрации сахара в крови.

Мы не имеем возможности рассматривать здесь значение сахара крови для деятельности всех систем организма и остановимся только на значении его для двух из них: мышечной, занимающей в количественном отношении преобладающее место в теле, и нервной, представляющей для нас наибольший интерес благодаря ее ведущей роли в организме.

Однако прежде чем выяснить, в какой мере деятельность обеих этих систем находится в зависимости от концентрации сахара в крови, нам необходимо вкратце рассмотреть пути использования тканями глюкозы крови.

По современным воззрениям, глюкоза, прежде чем подвергнуться дальнейшим химическим превращениям в клетках, фосфорилируется, т. е. соединяется с фосфатным остатком ортофосфорной кислоты (рис. 1). Источником этого фосфатного остатка является аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), превращающаяся в аденозиндифосфорную кислоту (АДФ). Перенос фосфата осуществляется благодаря ферменту гексокиназе. Фосфатный остаток присоединяется при этом к 6-му атому углерода. Дальнейшая судьба возникшего таким образом эфира — глюкозо-6-фосфата — будет определяться ферментативной организацией той или иной ткани и господствующими в данный момент условиями.

Глюкозо-6-фосфат может превратиться благодаря ферменту фосфоглюкомутазе в глюкозо-1-фосфат, а затем при помощи фосфорилазы синтезироваться в гликоген. Судьба глюкозо-6-фосфата может быть и иной. Он может превратиться благодаря ферменту фосфогексоизомеразе во фруктозо-6-фосфат, который в дальнейшем превращается путем переноса еще одного остатка фосфорной кислоты от АТФ во фруктозо-1,6-дифосфат. Этот перенос осуществляется при помощи фермента фосфофразы (или фосфофруктокиназы).

Затем происходит расщепление образовавшегося гексозодифосфата (фруктозо-1,6-дифосфата) на две частички триозодифос-



фата (1,3-фосфоглицериновой кислоты). В этом превращении наряду с соответствующими ферментами участвует никотинамид-адениндинуклеотид (НАД), называемый также дифосфопириндинуклеотидом (ДПН), или коферментом-I. Триозодифосфат путем последовательного дефосфорилирования и дальнейших превращений доходит до пировиноградной кислоты. Последняя может частично и притом обратимо превращаться в молочную кислоту. На этом анаэробная стадия распада углеводов заканчивается, и в присутствии кислорода вступают в действие окислительные ферменты.

Пировиноградная кислота превращается сначала в лимонную, а затем в другие трикарбоксильные кислоты. Последние, следуя по так называемому циклу Кребса, частично теряя углекислоту и водород, превращаются в разные дикарбоксильные кислоты. Водород же, благодаря окислительным ферментам, соединяется с кислородом, образуя воду.

Таково наиболее распространенное представление о распаде углеводов, признающее существование двух фаз — гликолитической и окислительной. Схему гликолитического распада часто называют схемой Эмбден—Мейерхофа. За последнюю четверть века, однако, накопились факты, указывающие, что распад углеводов может сразу же пойти по окислительному пути. Рядом авторов было обнаружено, что в присутствии ядов, тормозящих гликолиз или окисление пировиноградной кислоты (иодацетат, флюорид, глицеральдегид, никотин), окисление глюкозы в тканях все же происходит (Barker et al., 1939; Fazekas a. Himwich, 1941). Это привело к мысли, что глюкоза может после превращения в глюкозо-6-фосфат окисляться без предварительного гликолитического распада. На возможность такого пути указывал ранее ряд авторов (Harrison, 1931; Warburg a. Christian, 1932; Dickens, 1938). Их взгляды были развиты В. А. Энгельгардтом (1944) и другими авторами. В настоящее время выяснены подробности этого пегликолитического пути превращения глюкозы. Путь этот получил название гексозомонофосфатного шунта.

В зависимости от вида животных и характера тканей тот или иной путь является доминирующим. Оба пути между собой связаны, и при определенных условиях распад глюкозы может переключаться с одного из них на другой.

Согласно некоторым авторам, глюкоза в ряде случаев может быть использована органами и без образования фосфорнокислых эфиров. Так, Нидхэм и Новинский (Needham a. Nowinski, 1937) придерживаются взгляда, что именно таким путем совершается распад глюкозы в эмбриональных тканях. Аналогичное предположение высказано Ашфордом (Ashford, 1933) относительно превращений глюкозы в мозгу. В настоящее время, однако, су-



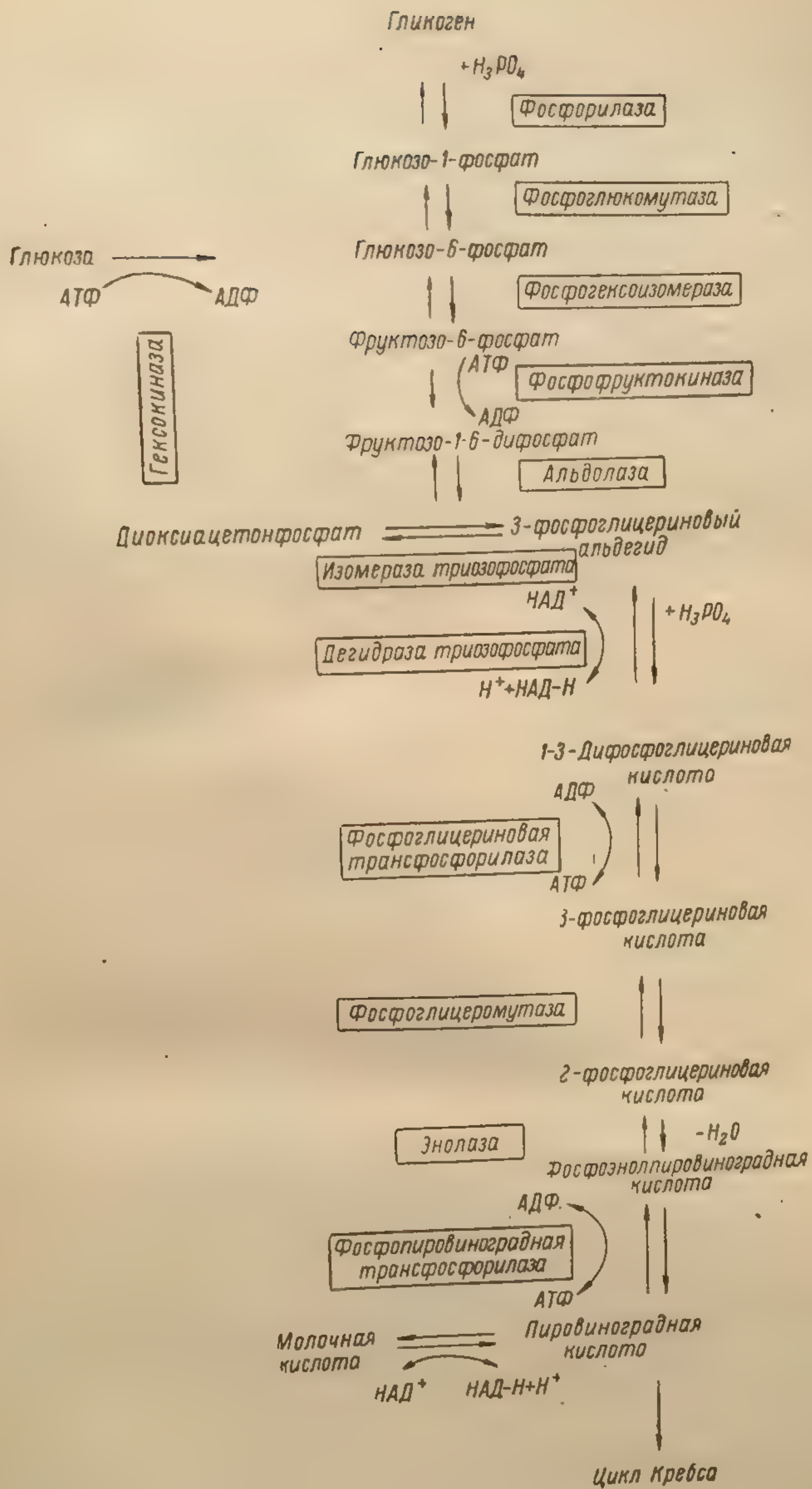


Рис. 1. Схема гликолиза.



ществование такого «нефосфорного пути» распада глюкозы большинством авторов отрицается. Данные Нидхэма и Новинского, касающиеся эмбриональных тканей, не нашли подтверждения в опытах Новикова, Поттера и Лапайка (Novikoff et al., 1948). В нервной ткани, как показали А. В. Палладин и его сотрудники, превращения глюкозы совершаются также при участии фосфора (Палладин, 1947; Палладин и Хайкина, 1947; Хайкина и Горюхина, 1947; Хайкина, 1940, 1948). Не нашла подтверждения мысль о существовании «нефосфорного пути» гликолиза и в ряде работ, выполненных на эритроцитах (Иванова, 1950; Колотилова, 1950, 1952).

Более подробные сведения относительно общей динамики распада углеводов могут быть найдены в целом ряде трудов (Энгельгардт, 1940; Dorfman, 1943; de Duve, 1945; Soskin a. Levine, 1946; Himwich, 1951; Мережинский, 1956; Бархаш, 1959; Greenberg, 1960).

Рассмотрим теперь, каким образом приведенные общие данные могут быть применены к обмену веществ в мышцах.

Как известно, в наших представлениях о химической динамике мышечного сокращения за последние тридцать лет произошли большие перемены. Если первоначальная концепция, созданная Хиллом и Мейергофом, приписывала роль действующего механизма при мышечном сокращении гликолитическому распаду гликогена, то по современным представлениям, основанным на опытах В. А. Энгельгардта и его сотрудников, такую роль играет распад аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), причем в качестве фермента в этой реакции выступает миозин (Энгельгардт, 1941, 1945; Szent-Györgyi, 1947; Иванов, 1950, и др.).

Однако и по этой, господствующей в настоящее время, теории мышечного сокращения углеводы являются важнейшим источником энергии мышц. Разница лишь в том, что энергия их распада используется не непосредственно мышечным волокном в процессе его сокращения, как это представляли себе раньше, а аккумулируется в виде высокоэнергетического (макроэргического) соединения — АТФ, способного к выделению в короткий срок большого количества энергии. Другое макроэргическое соединение — креатинфосфат — является резервным аккумулятором энергии, который может быть быстро пущен в ход для срочного ресинтеза АТФ. Но для синтеза самого креатинфосфата также необходим распад углеводов.

Таким образом, несмотря на то, что наши представления об энергетике мышечного сокращения сильно изменились, в конечном итоге мы по-прежнему вправе считать, что мышцы функционируют в основном за счет анаэробного и аэробного распада углеводов. Лишь в условиях недостатка углеводов они используют



в качестве источника энергии другие пищевые вещества. Отсюда совершенно ясна роль сахара крови в обмене веществ мышц. Сахар крови, поступая в мышцу, накапливается в ней в виде гликогена, который в нужные моменты пускается в ход.

Начальной стадией распада гликогена является фосфоролиз: между двумя молекулами глюкозы, входящими в состав гликогена, вклинивается частица неорганического фосфата. Образуется глюкозо-1-фосфат, который благодаря ферменту фосфоглюкомутазе превращается в гексозо-6-фосфат. Дальше разворачиваются указанные выше реакции, участвующие в гликолизе. В отличие от печени, распад гликогена в мышцах ведет к образованию не глюкозы, а продуктов гликолиза — пировиноградной и молочной кислот.

Следует, однако, иметь в виду, что в последнее время появился ряд работ, в которых авторы настаивают на существовании наряду с фосфоролитическим путем распада гликогена мышц также амилолитического. В этих работах высказывается предположение, что в ферментативном распаде гликогена амилазе принадлежит даже более значительная роль, чем фосфорилазе, так как последняя расщепляет гликоген только до мест ветвления, первая же глубже (Петрова, 1946, 1947, 1948; Петрова и Лебедева, 1950; Петрова и Розенфельд, 1950; Розенфельд, 1961).

Но если гликоген мышц может превращаться в глюкозу, то неясно, какова ее дальнейшая судьба: вся ли она используется на месте для потребностей мышц, или часть ее, вопреки общепринятому взгляду, поступает в кровь?

Согласно А. И. Караеву (1948), глюкоза при некоторых обстоятельствах, например при «сахарном уколе» Клода Бернара (см. главу IV), может выделяться в кровь мышцами. А. А. Амиров (1937) считает, что такое выделение глюкозы мышцами происходит при гипогликемии после выключения печени. Н. Н. Яковлев (1940) строит на признании двух путей распада гликогена — фосфоролитического и амилолитического — свою теорию действия инсулина (см. главу V).

Как бы ни решился окончательно вопрос о возможности образования из гликогена мышц глюкозы и поступления ее в кровь, в нормальных условиях жизнедеятельности организма мышцы как источник сахара крови серьезной роли играть не могут. Нас должно поэтому гораздо больше интересовать значение сахара крови для биохимических процессов в мышцах, чем значение этих процессов для образования сахара крови.

Как показали Соскин и Левин (Soskin a. Levine, 1937), С. Г. Генес с сотрудниками (Генес, 1944) и ряд других ученых, сахар потребляется мышцами с тем большей скоростью, чем выше концентрация его в крови. Отсюда вытекает, что интенсивность



восстановления затраченного на мышечную деятельность гликогена также находится в зависимости от уровня гликемии. Поэтому закономерное повышение концентрации сахара в крови, которое наблюдается у животных и человека в условиях моторной активности, имеет важное биологическое значение.

Итак, сахар крови является для мышц основным энергетическим ресурсом. Концентрация его имеет для их функции важное значение. Однако благодаря тому, что мышцы способны накапливать глюкозу в виде гликогена, а также благодаря тому, что при недостатке углеводов они способны в известной мере использовать и другие пищевые вещества, функция мышц не находится в тесной и непосредственной зависимости от содержания сахара в крови.

Переходя к значению уровня гликемии для деятельности нервной системы, мы должны сразу же подчеркнуть, что последняя в отличие от мышц находится в самой интимной зависимости от уровня гликемии. Особенно отчетливо выступают отличия нервной системы от мышечной при изучении обмена веществ мозга.

Прежде всего, мозг лишен каких-либо более или менее значительных запасов гликогена. Правда, согласно целому ряду авторов, мозг содержит некоторое количество гликогена, который используется им в условиях недостаточного снабжения глюкозой крови и усиленной потребности в углеводах (Takahashi, 1924, 1925; Winterstein и. Hirschberg, 1925; Kerr a. Ghantus, 1936; Kerr et. al., 1937; Веселкина, 1938; Chesler a. Himwich, 1943; Палладин, 1949а, 1949б; Шабадаш, 1949; Палладин и Хайкина, 1950). Эти запасы гликогена в мозгу, однако, очень невелики, и значение их как углеводных резервов не может идти в сравнение с резервами мышц. Так, по данным А. В. Палладина и Б. И. Хайкиной (1950), в больших полушариях головного мозга содержится гликогена: у собаки — 19—99 мг%, у кролика — 85—100 мг%. В мышцах же, как известно, содержится гликогена раз в 5—10 больше.

Но дело не только в том, что запасы гликогена в мозгу невелики. Важное значение имеет также очень неравномерное распределение его. Как показал А. Л. Шабадаш (1949, 1951) своими тщательными гистохимическими исследованиями, гликоген в мозгу содержится в нейроглии, мышечных волокнах мозговых сосудов и лишь в части нервных элементов — в клетках диэнцефальной области и в корешковых нейронах. Огромная же масса нервных клеток интегративных центров больших полушарий и мозжечка в норме практически лишена резервов гликогена. Он откладывается в них лишь при патологических условиях.

Те небольшие запасы гликогена, которые имеются в мозгу, по-видимому, быстро расходуются и столь же быстро возобнов-



ляются. Об этом свидетельствует, во-первых, сравнительное богатство мозговой ткани ферментами, расщепляющими и синтезирующими гликоген, фосфоорилазой и амилазой (Хайкина и Гончарова, 1954), и, во-вторых, быстрая обновляемость гликогена мозга (Прохорова, 1954; Прохорова и др., 1955). В зависимости от различных функциональных состояний нервной системы количество гликогена в мозгу, активность участвующих в его обмене ферментов и обновляемость его меняются. Однако при всех проявлениях жизнедеятельности мозга обмен гликогена, по-видимому, довольно интенсивен. Поэтому, какова бы ни была его роль в функциональной активности мозга, поскольку он непрерывно расходуется и возобновляется, для восстановления его необходим постоянный приток глюкозы. Таким образом, мозг, несмотря на наличие в нем гликогена, в силу незначительности резервов последнего, неравномерного их распределения и интенсивного расходования находится в самой тесной зависимости от глюкозы крови.

Второй особенностью биохимической динамики мозга, имеющей для нас важное значение, является неспособность его использовать в качестве источника энергии другие вещества, помимо углеводов.

О том, что именно углеводы являются материалом, подвергающимся в мозгу окислению, свидетельствует прежде всего высокий дыхательный коэффициент, равный единице (Lennox, 1931; Himwich a. Nahum, 1932; Gibbs et al., 1942).

Далее, опыты на изолированных тканях привели к выводу, что глюкоза является веществом, наиболее эффективным в смысле поддержания дыхания мозга. За ней следуют фруктоза, манноза, галактоза, затем продукты распада углеводов — гексозофосфаты, молочная кислота, пировиноградная кислота (Loebel, 1925; Quastel a. Wheatley, 1932; Klein, 1944; Olson et al., 1950, и др.).

Исключительно важное значение глюкозы для метаболизма мозга подтверждается также опытами *in vivo*. Согласно Е. С. Лондону (1935а, 1935б), захват мозгом глюкозы происходит гораздо интенсивнее, чем другими тканями. Так, проходя через мозг, кровь теряет в среднем 13.6 мг% сахара, в то время как проходя через мышцы — 7.1 мг%. Об этом же говорят и опыты С. Г. Генеса и его сотрудников, пользовавшихся также методом ангиостомии (Генес, 1944; Чарная, 1949). Конечно, разница в концентрации сахара в артериальной и венозной крови не может служить вполне надежным критерием потребления его органом, так как скорость кровотока может быть различной, но в данном случае результаты, полученные при помощи метода ангиостомии и других приемов исследования, совпадают.



Весьма убедительным доводом в пользу исключительного значения сахара крови для обмена веществ мозга являются также опыты, в которых одновременно определялось по артерио-венозной разнице поглощение мозгом глюкозы и кислорода. Эти опыты, выполненные Химвичем и его сотрудниками на людях, показали, что весь кислород, поглощаемый мозгом, расходуется на окисление глюкозы, поступающей в мозг из крови (Himwich, 1951). Далее опытами этих же авторов было обнаружено, что инсулиновая гипогликемия сопровождается резким падением артерио-венозной разницы в содержании кислорода в крови (например, с 6.8 объемных процента до 1.8) при практически неизменной скорости кровотока, но достаточно ввести в кровь 4—8 г глюкозы, как артерио-венозная разница в содержании кислорода вновь возвращается к прежней величине. И это сразу сказывается на поведении больного. Весьма интересно, что в подобных опытах ни молочная, ни пировиноградная кислоты не оказывали на обмен веществ мозга и тем самым на поведение испытуемого такого благоприятного действия, как глюкоза (Wortis et al., 1941; Goldfarb and Wortis, 1941). Расхождения этих данных с результатами опытов *in vitro* объясняются, по-видимому, тем, что из всех перечисленных веществ только глюкоза обладает способностью легко проникать в мозг.

Согласно Майерсу (Myers, 1950), 69% глюкозы, выделяемой печенью, поглощается мозгом.

Все изложенное здесь, а также многочисленные другие факты не оставляют сомнения в том, что глюкоза является тем энергетическим материалом, за счет которого происходит дыхание мозга. Тем самым она имеет первостепенное значение для его функции. Это легко понять с точки зрения современной биохимии.

Излагая данные, относящиеся к биохимии мышц, мы указывали, что, по современным воззрениям, центром биохимической динамики мышечного волокна является аденозинтрифосфорная кислота. Многочисленными фактами установлено, что для функционирования первой системы АТФ также совершенно необходима. Истощение первой системы, по-видимому, связано с тем, что соединение это оказывается истощаемым (Минаев и Курохтина, 1949; Минаев, 1949; Громова и Шапот, 1951). В мозгу содержится АТФ 15—18 мг%, в то время как в мышцах — 35 мг%. Добавочного источника энергии, креатинфосфата, в мозгу также значительно меньше, чем в мышце. Отсюда ясно, что для нормального функционирования мозга необходимо постоянное возобновление макроэргических связей. Это возобновление может осуществляться только благодаря сопряженной реакции распада углеводов. Но при той большой энергетической потребности, которой



отличается мозг, и при тех небольших запасах макроэргических компонентов (АТФ и креатинфосфата), которые в нем содержатся, реакция гликолиза является недостаточной, и для восстановления этих макроэргических связей совершенно необходима значительно более эффективная реакция окисления. Именно этим, по-видимому, объясняется особая чувствительность мозга к кислородному голоданию (Opitz u. Schneider, 1950; Шапот, 1952).

АТФ имеет важное значение для функционирования не только центральной нервной системы, но и периферических ее элементов. Иллюстрацией этого является серия работ М. Л. Беленького о роли АТФ и тем самым углеводного обмена в функции каротидных клубочков. Здесь с особенной рельефностью выступает своеобразная роль АТФ в осуществлении специфической для данного нервного прибора функции (Беленький, 1948, 1951, 1952).

Большой интерес представляет то обстоятельство, что участие макроэргических соединений требуется для синтеза такого важного для функции нервной системы вещества, как ацетилхолин (Nachmansohn et al., 1943). Таким образом, факт, установленный ранее рядом авторов (Mann et al., 1938; MacIntosh, 1938; Kahlson a. MacIntosh, 1939), что для синтеза ацетилхолина нужна глюкоза, может найти свое объяснение в том, что без глюкозы не может быть воссоздана макроэргическая связь АТФ и фосфагена, а без этой макроэргической связи не может быть синтезирован ацетилхолин. Правда, расчеты показывают, что на образование того количества ацетилхолина, которое может быть обнаружено в мозгу, требуется лишь очень небольшая часть — от 0.1 до 1% всей энергии окисления (MacIlwain, 1955). Поэтому, казалось бы, некоторое уменьшение поставки мозгу глюкозы или кислорода не должно существенно отражаться на синтезе ацетилхолина. Однако такие расчеты имеют лишь относительное значение. Они основаны на допущении, что ацетилхолин образуется в ткани мозга равномерно. На самом же деле образование его в каждый данный момент сосредоточено лишь в определенных нейронах и притом в ограниченных участках их, где темпы синтеза его могут быть весьма велики и где поэтому требуется энергичное восстановление запасов АТФ, а это возможно только при достаточно высокой концентрации глюкозы в крови и достаточно высоком напряжении кислорода. Глюкоза же и достаточно высоком напряжении кислорода не только необходима нервной ткани при синтезе ацетилхолина не только как энергетический источник, но и как поставщик уксуснокислого радикала. Наконец, влияние глюкозы на обмен ацетилхолина, как мы увидим ниже, этим не исчерпывается. Концентрация ее в крови влияет на его образование и выход еще каким-то образом, с биохимической точки зрения не ясным.



Работами, выполненными в последнее время, освещена еще одна сторона обмена веществ мозга, для которой глюкоза имеет первостепенное значение. Как выяснилось, важную роль в функции мозга играют фосфопротеины; образование же их возможно только благодаря окислению глюкозы. При этом необходимо именно окисление ее; гликолитический распад ее не обеспечивает синтеза этих фосфорных соединений (Энгельгардт и Лисовская, 1953).

В свете всех этих данных становится понятным то возрастающее значение для обмена веществ мозга, которое приобретает в процессе фило- и онтогенеза окислительный распад углеводов по сравнению с анаэробным (Himwich, 1951; Вержбинская, 1952, 1957; Комарова, 1953).

Таким образом, два вещества, поставляемые мозгу кровью, являются для его функции безусловно необходимыми — глюкоза как субстрат дыхания и кислород как неперемный ингредент окислительной реакции. Нехватка как того, так и другого ведет к развитию патологических явлений. При этом последовательность развития симптомов в обоих случаях примерно одна и та же (Himwich, 1951). Недостаток кислорода способствует развитию гипогликемических судорог (Gellhorn et al., 1940).

Для понимания связи гипогликемических симптомов с нарушением обмена веществ мозга важное значение имеет изучение его электрической активности. Как показали исследования ряда авторов, она заметно уменьшается при понижении содержания сахара в крови (Maddock et al., 1939; Himwich et al., 1939; Субботник и Шпильберг, 1948). Это происходит как в том случае, когда гипогликемия вызвана введением инсулина, так и выключением печени. При изучении вопроса о способности тех или иных веществ восстанавливать электроэнцефалограмму выключение печени является более удачным приемом, так как в противном случае испытываемые вещества могут превращаться в ней в глюкозу. Так, Мэддоку, Хоукинсу и Холмсу удалось показать, что только глюкоза, манноза и мальтоза способны оказывать благоприятный эффект на электрокортикограмму мозга, нарушенную гипогликемией. Другие вещества: галактоза, фруктоза, янтарная, фумаровая, пировиноградная, глютаминовая кислоты, гексозодифосфат, глицерин — оказались совершенно неэффективными. Таким образом, эти данные опять-таки подтверждают исключительно важное значение глюкозы крови для деятельности мозга.

Значительное падение содержания сахара в крови приводит не только к нарушению функций мозга, но и к явным морфологическим изменениям (Hörker, 1954).

Детальное изучение физиологических процессов как при выраженной гипогликемии, так и при умеренных сдвигах concentra-



ции сахара в крови в ту или иную сторону представляет большой интерес, так как дает возможность оценить значение уровня гликемии для деятельности нервной системы.

В медицинской практике явления гипогликемии возникают при избыточном введении инсулина диабетикам, а также при лечении инсулином психических заболеваний. Они, однако, могут явиться результатом ненормально высокой инкреции инсулина собственной поджелудочной железой вследствие, например, аденомы ее. Могут возникнуть гипогликемические явления и на почве выпадения функции печени. Спонтанная гипогликемия у человека описана многими авторами (Wilder, 1930; Минкер-Богданова, 1934; Поспелов, 1939, 1940; Sendrail, 1947; McQuarrie, 1952).

При выраженной гипогликемии могут быть отмечены следующие явления. Сначала выступают на сцену нарушения кортикальной деятельности. У человека нарушается речь, произвольные движения становятся неуверенными, ухудшается зрение. Далее наблюдается целый ряд вегетативных симптомов: выступает холодный пот, обильно выделяется слюна, замедляется пульс, заметны дрожание конечностей и мышечная слабость. По мере падения содержания сахара в крови гипогликемические симптомы начинают усиливаться и на первый план выступают проявления ненормальной деятельности подкорковых центров (генерализация рефлексов, повышенная чувствительность к болевым раздражениям, неспособность локализовать источник раздражения, расширение зрачков и т. д.). При еще большем углублении гипогликемии могут наступить судороги, сначала клонические, а затем тонические, которые сменяются протрацией, падением рефлекторной возбудимости и другими симптомами, свидетельствующими об опасном состоянии больного. Введение глюкозы с поразительной быстротой снимает все описанные только что патологические явления.

Последовательность явлений, разыгрывающихся при гипогликемии, свидетельствует о том, что сначала выключаются более поздние в эволюционном отношении образования; при этом низшие отделы освобождаются от тормозящего влияния высших. По мере углубления гипогликемии выпадает функция все более и более древних в филогенетическом отношении отделов мозга. При введении глюкозы и выходе из гипогликемии события разворачиваются в обратном порядке.

Такая последовательность явлений дала основание Н. Н. Трауготт и А. Е. Личко, исходя из взглядов Л. А. Орбели, использовать введение инсулина как метод обнаружения эволюционных закономерностей в высшей и низшей нервной деятельности человека (Трауготт, 1957; Личко, 1957).



Подробный анализ развития гипогликемических явлений с точки зрения современных взглядов на эволюционную иерархию отделов мозга и особенности их обмена веществ дан Химвичем (Himwich, 1951). Исследования, выполненные им и его сотрудниками, а также другими авторами, в частности Е. М. Крепсом и сотрудниками (Вержбинская и Крепс, 1959), дают основание заключить, что чем позднее в филогенезе возник определенный отдел мозга, чем он в этом отношении моложе, тем интенсивнее происходит в нем обмен веществ, тем в большей степени он нуждается в глюкозе и кислороде, тем быстрее он страдает от недостатка того и другого.

Хотя последовательность явлений, развивающихся при гипогликемии, легче всего объясняется с точки зрения современного учения об эволюции нервной системы, имеются данные, которые значительно осложняют вопрос. Так, А. Ардуини и М. Ардуини (A. Arduini a. M. Arduini, 1954), регистрировавшие электрические явления изолированного мозга кошки, нашли, что в условиях гипогликемии прежде всего резко падают потенциалы восходящей ретикулярной формации ствола мозга, а потенциалы слуховой области коры остаются неизменными. Весьма возможно, что в свете этих данных, как и других сведений о ретикулярной формации, придется пересмотреть некоторые положения, прочно вошедшие в нашу трактовку реакции нервной системы на гипогликемию.

При оценке проявлений гипогликемии со стороны интактного организма следует иметь в виду, что далеко не все признаки ее могут быть сведены к непосредственному влиянию пониженного содержания сахара в крови на обмен веществ мозга; гипогликемия вызывает мобилизацию целого ряда физиологических механизмов, направленных к ее ликвидации. Важнейшее место среди этих механизмов принадлежит симпато-адреналовой системе (см. главу VII).

Трудность понимания разыгрывающихся при гипогликемии явлений особенно очевидна, когда изучению подвергаются такие сложные формы деятельности организма, как высшая нервная деятельность. Так, В. Г. Баранов, С. Н. Пышина и Е. Н. Сперанская (1948) исследовали влияние инсулиновой гипогликемии на условнорефлекторную деятельность собак. Они показали, что после введения больших доз инсулина наблюдаются отчетливые изменения высшей нервной деятельности, носящие двухфазный характер. В первой фазе возбудимость коры головного мозга резко падает, во второй, наоборот, значительно нарастает. Длительность каждой из этих фаз определяется степенью гипогликемии. Многократное введение сравнительно небольших доз инсулина вызывает к концу периода инъекций отчетливое угнетение



условнорефлекторной деятельности. Авторы в основном сводят наблюдавшиеся ими изменения в высшей нервной деятельности к влиянию пониженного содержания сахара в крови на симпатическую нервную систему и лишь через ее посредство на кору головного мозга. Однако, во-первых, из заключения авторов не совсем ясно, какова, по их представлению, физиологическая природа влияния гипогликемии на симпатическую систему — идет ли речь о возбуждении ее как одного из звеньев контраинсулярного механизма или об угнетении симпатических нервных центров с последующим повышением их возбудимости, поскольку авторы ссылаются на цитируемую ниже работу Н. Ю. Беленкова и Е. Н. Сперанской (1948). Во-вторых, гипогликемия все же вносит и непосредственно в деятельность коры больших полушарий столь существенные изменения, что игнорировать такое непосредственное влияние вряд ли возможно. Правда, авторы сами признают, что высказанное ими предположение о роли симпатической нервной системы в наблюдаемых изменениях функции коры мозга совершенно не исключает участия целого ряда других механизмов.

Влияние инсулиновой гипогликемии на высшую нервную деятельность изучали также другие авторы (Приходькова и Долгичева, 1946; Емельянов, 1959). В работе Н. А. Емельянова, проводившего свои опыты на крысах и кроликах, отчетливо выступили наряду с фазовостью индивидуальные особенности условнорефлекторной деятельности при гипогликемии, которые, возможно, объясняются физиологическими отличиями животных. Все это еще больше усложняет картину и затрудняет разрешение вопроса о физиологических механизмах влияния гипогликемии на высшую нервную деятельность. Несомненно, влияние это чрезвычайно многогранно, и потребуются немало усилий, чтобы в нем разобраться.

Аналогичные трудности возникают и при изучении влияния на высшую нервную деятельность не пониженного, а повышенного содержания сахара в крови. Как показал М. Н. Митюшов (1955, 1958), в этих условиях в условнорефлекторной деятельности происходят отчетливые изменения. Однако как их толковать, можно будет решить только на основании последующих исследований.

Даже при изучении влияния уровня гликемии на менее сложные физиологические функции не всегда удается однозначно объяснить полученные результаты. Так, в ряде работ изучалось влияние содержания сахара в крови на возбудимость моторной зоны коры головного мозга. С. С. Бархударян (1939) и С. А. Акопов (1947) использовали для этой цели метод выключения печени, предложенный П. Ю. Ростовцевым (см. стр. 66).



Работы их являются дальнейшим развитием многочисленных исследований, проведенных бакинской школой физиологов по вопросу о влиянии падения содержания сахара в крови и постепенного его восстановления на самые различные функции организма — сократительные свойства, возбудимость и тонус мышц (Макарова, 1935; Оджахверди-заде, 1937; Муганлинская, 1939; Акопов и Караев, 1939), тонус сосудов и действие блуждающего нерва на сердце (Гаджиев и Мамедова, 1937; Мустафаев, 1937), деятельность надпочечных желез (Оджахверди-заде, 1939) и центральной нервной системы (Гуревич, 1930; Ибрагимов, 1931).

С. С. Бархударян, изучая влияние гипогликемии на порог возбудимости моторной зоны коры мозга, нашел, что понижение содержания сахара в крови вызывает закономерное уменьшение возбудимости мозга, хотя оба процесса изменяются не параллельно. С. А. Акопов же, исследуя хронаксию коры мозга, пришел к выводу, что первоначально падение содержания сахара в крови не сопровождается уменьшением возбудимости мозга; при дальнейшем падении наблюдается даже некоторое укорочение хронаксии и только после того, как концентрация сахара в крови достигает 50% исходного уровня, начинается отчетливое уменьшение возбудимости коры. Таким образом, оба автора пришли к выводу, что падение уровня гликемии в конечном итоге ведет к уменьшению возбудимости мозга. Такой результат не является неожиданным и может быть легко истолкован как следствие резкого снижения обмена веществ в мозгу. Значительно труднее объяснить с этой точки зрения повышение возбудимости мозга при умеренной гипогликемии.

С другой стороны, Шошар и его сотрудники (Chauchard et al., 1944, 1945) установили, что введение белым крысам нескольких сантиграммов глюкозы ведет к отчетливому удлинению хронаксии нерва. Это является, по их мнению, следствием угнетающего влияния глюкозы на соответствующие нервные центры. Такое угнетающее действие производит только глюкоза и в меньшей степени левулеза. Другие испытанные моно- и дисахариды таким действием не обладают. Совершенно очевидно, что физиологическая природа угнетающего действия гипер- и гипогликемии на функцию мозга совершенно различна. В первом случае речь должна идти, по-видимому, о каком-то более тонком регулирующем влиянии глюкозы на метаболические процессы в нервной ткани.

О том, что уровень гликемии оказывает регулирующее влияние на целый ряд функций организма, свидетельствуют многие работы.

Так, О. С. Меркулова (1950) показала, что понижение содержания сахара в крови при введении инсулина ведет к резкому



усилению интероцептивных влияний на скелетную мускулатуру. Введение глюкозы возвращает реактивность центральной нервной системы по отношению к интероцептивным стимулам к норме. Н. В. Каверина (1952) нашла, что внутривенное введение 40 %-го раствора глюкозы ведет к подавлению рефлекторных реакций с внутренних органов на дыхание и кровообращение. Контрольными опытами было установлено, что влияние это не может быть сведено к изменению осмотического давления.

Согласно Н. Ю. Беленкову (1945а, 1945б), изменение гликемии в сторону уменьшения (под влиянием инсулина) влечет за собой возбуждение и симпатической, и парасимпатической нервной системы, но возбуждение второй превалирует над возбуждением первой; наоборот, при повышении уровня гликемии превалирует возбуждение симпатической нервной системы.

Эти факты как будто стоят в противоречии с приводимым ниже (см. главу VII) фактическим материалом, свидетельствующим о важной роли симпатoadрепального и вагоинсулярного аппаратов в борьбе организма с гипо- и гипергликемией. Но, по-видимому, во-первых, имеет значение степень изменения содержания сахара в крови, а во-вторых, приведенные и в этой, и в последующих главах факты лишь подтверждают сказанное выше о чрезвычайной сложности влияния как пониженного, так и повышенного содержания сахара в крови на функцию центральной нервной системы.

Изменения в функции вегетативной нервной системы, обнаруженные Н. Ю. Беленковым, связаны, по-видимому, как со сдвигами в тонусе центрального аппарата, так и с изменениями периферического прибора. Н. Ю. Беленков и Е. Н. Сперанская (1948) изучали сосудистую реакцию в ответ на раздражение центрального конца блуждающего нерва или п. depressoris в условиях введения небольшого количества глюкозы (10 мл 40 %-го раствора). Авторы объясняют наблюдавшуюся при этом изменчивую реакцию повышением тонуса симпатической нервной системы, по-видимому ее центрального аппарата. С другой стороны, опыты М. И. Митюшова (1950а, 1950б, 1952а, 1952б) из лаборатории Е. Н. Сперанской показали, что увеличение или уменьшение концентрации глюкозы в перфузионной жидкости или крови меняет возбудимость периферических нервных приборов сердца. А именно, при увеличении этой концентрации возбудимость симпатического нервного прибора повышается, а парасимпатического — понижается; при уменьшении концентрации изменения возбудимости носят противоположный характер. Дальнейшие опыты показали, что увеличенное содержание глюкозы в перфузионной жидкости способствует выработке адреналиноподобного вещества, а уменьшенное — ацетилхолиноподобных веществ. Чувствитель-



ность сердечной мышцы к медиаторам того и другого рода при увеличении концентрации глюкозы повышается. Таким образом, зависимость возбудимости периферических нервных приборов от концентрации глюкозы обусловлена как большим или меньшим освобождением медиаторов, так и различной реакцией мышцы на освобождающийся медиатор. К этому следует добавить, что и активность ферментов, разрушающих медиаторы, также меняется в зависимости от концентрации глюкозы, во всяком случае это установлено М. И. Митюшовым и Н. Ф. Барановой в отношении холинэстеразы мозга и печени (Митюшов, 1952б).

В этой связи необходимо упомянуть о важных опытах Фельдберга (Feldberg, 1945). Этот автор также показал, что и освобождение, и синтез медиатора в большой мере определяются уровнем гликемии.

Зависимость синтеза и освобождения ацетилхолина от концентрации сахара в крови, как и зависимость от нее активности холинэстеразы, объясняет в какой-то мере регулирующее влияние уровня гликемии на различные функции нервной системы, хотя биохимическая природа этой зависимости еще неясна.

Возможны, однако, и иные механизмы такого влияния. Так, А. Л. Шабадаш (1945) установил, что повышение уровня гликемии ведет к накоплению гликогена в синаптическом аппарате вегетативных нервных узлов, что в свою очередь отражается на их функции — затрудняется передача импульсов с преганглионарного волокна на постганглионарное.

Мы видим, таким образом, что влияние концентрации глюкозы в крови на функцию мозга складывается из ряда компонентов, подчас весьма причудливо между собой взаимодействующих. В основном, конечно, это влияние обусловлено исключительно важной энергетической ролью глюкозы. Она является единственным энергетическим субстратом, за счет которого совершается специфическая деятельность нервной системы. Чем концентрация ее выше, тем благоприятнее условия для проникновения ее в ткани. Для каких именно надобностей она, проникнув, будет использована, это зависит от специфической организации данного нервного образования и от условий данного момента.

Вторым фактором, при посредстве которого осуществляется влияние уровня гликемии на функцию мозга, является включение, в случае сдвига этого уровня, регуляторных механизмов, нервных и эндокринных, направленных к восстановлению его.

Наконец, третьим фактором, участвующим во влиянии концентрации сахара в крови на деятельность нервной системы, является изменение ее функции, не связанное непосредственно ни с энергетической ролью глюкозы, ни с нейро-эндокринной



регуляцией уровня гликемии. Физиологическая и биохимическая природа этого фактора еще неясна.

Функция нервной системы и в особенности высших отделов ее, по-видимому, в значительно большей степени зависит от содержания сахара в крови, чем какая-либо другая функция в организме. Поэтому для нервной системы имеет особо важное значение поддержание относительного постоянства этого содержания и установка его на определенном уровне. Каким образом эта задача осуществляется в организме, как функционируют соответствующие регуляторные механизмы и как они возникли в процессе эволюции, будет подробно рассмотрено в последующих главах книги. Но прежде чем перейти к такому подробному рассмотрению, необходимо набросать самую общую схему регуляции гликемии.

#### Общая схема регуляции содержания сахара в крови

Совершенно очевидно, что уровень гликемии в каждый данный момент определяется скоростью двух противоположных процессов — потребления сахара крови тканями и поступления его в кровь. Мы имеем, следовательно, дело с динамическим равновесием. Поддержание этого равновесия возможно только при том условии, если всякое изменение скорости одного процесса будет сопровождаться соответствующим же изменением скорости другого: увеличение потребления глюкозы тканями должно сопровождаться увеличением (в такой же степени) поступления ее в кровь и, наоборот, уменьшение потребления — соответствующим уменьшением поступления. При этом, с точки зрения биологической, ясно, что независимой переменной величиной должно явиться потребление. Поступление глюкозы в кровь должно приравниваться к потреблению ее тканями, а не наоборот.

Хотя при повышении или понижении уровня гликемии большее или меньшее поглощение ее тканями способствует возвращению уровня гликемии к нормальному, мы не склонны рассматривать это явление как регуляторное, по крайней мере не во всех случаях; все зависит от того, о каких тканях идет речь и что происходит с поглощенным сахаром.

Зависимость поглощения сахара тканями от концентрации его в крови основана главным образом на законе действующих масс и некоторых других простых физико-химических законах. Эту зависимость организм лишь в небольшой степени использует для поддержания гликемии на постоянном уровне. В большей мере он использует ее для регуляции снабжения тканей глюкозой. В ряде же случаев эта зависимость наносит организму ущерб и поэтому совершенно не должна быть отнесена к разряду регулятор-



ных механизмов. Регуляция гликемии, основанная на подобной зависимости, принесла бы организму мало пользы.

Мы сочли нужным обратить на это внимание, потому что многие авторы безоговорочно относят этот механизм к числу регуляторных и вместе с тем переоценивают так называемую ауторегуляцию гликемии, основанную на действии некоторых простых физико-химических законов (de Duve, 1945).

В связи с этим мы считаем нужным сделать еще одно замечание общего характера. Многие авторы полагают, что если какой-либо физиологический процесс, разыгрывающийся в том или ином органе, оказывает влияние на содержание сахара в крови, то этого вполне достаточно, чтобы отнести этот процесс к числу регуляторных и говорить об участии данного органа в регуляции гликемии. С такой трактовкой явлений никак нельзя согласиться. Энергичная мышечная деятельность, как мы увидим ниже, несомненно оказывает на содержание сахара в крови очень серьезное влияние, но считать на этом основании, что мышечная система регулирует это содержание, мы никак не можем. Наоборот, деятельность регуляторных механизмов направлена к тому, чтобы, несмотря на усиленное потребление глюкозы деятельными мышцами, уровень гликемии не снижался.

Если регулируемым параметром является уровень сахара в крови, то регулирующим органом является печень и те нервные и эндокринные механизмы, под контролем которых она находится. Мышцы же являются источником постоянного нарушения равновесия, источником «возмущения», и, на наш взгляд, не могут быть отнесены к регулирующим органам. В этом отношении мы не можем согласиться с Г. Дришелем (Drischel, 1960a), который относит к органам, регулирующим уровень сахара в крови, наряду с печенью и мышцы, и почки, и все другие клеточные образования. Мы вполне согласны с его трактовкой регуляции содержания сахара в крови как одного из видов биологического регулирования и признаем плодотворность подхода к процессам регуляции в живом организме с точки зрения общей науки о регулировании, как ее понимают Винер (Wiener, 1958), Эшби (Ashby, 1959), Миттельштедт (Mittelstaedt, 1960) и др. Однако в каждом конкретном случае необходимо, прежде чем определить место органа в системе регуляции, взвесить все конкретные обстоятельства, относящиеся к данному виду регулирования.

На наш взгляд, повторяем, в общей схеме регуляции содержания сахара в крови мышцы и другие ткани, потребляющие глюкозу, лишь в очень небольшой мере выполняют функцию регулирующих органов; в гораздо большей степени они нарушают равновесие и делают процесс регуляции необходимым.

Регуляция гликемии и против слишком высокой концентрации сахара в крови, при этом сахара больше, чем в крови. Другая же особенность, что естественно, что и с гипергликемией. Содержание сахара в себе, требует аппарата. Не вполне ясно гликемии. Дришель рассматривая их качества сахара. Конечно вопрос заключается в приспособлении, и внешнего содержания почечного аппарата. Глюкоза фильтруется в извитых капиллярах в крови не превышает обратно в кровь. Вроде, часть его всасывания глюкозы весьма сложным. (ничего удивительного имеет определение влений к поддержанию, по-видимому, отражает себя о речи ценный энергетический материал. Вещное вещество не к регулированию. Сложные требования. Вернемся к концентрации глюкозы и действительно сахара в крови на изменении его содержания. Реализация его в организме.



Регуляция гликемии направлена и против слишком низкого, и против слишком высокого уровня гликемии. При слишком низкой концентрации сахара в крови ткани будут получать его недостаточно, при слишком высокой в ткани будет поступать сахара больше, чем надо. Лишь часть его будет откладываться впрок, другая же будет окисляться без пользы для организма. Естественно, что организм борется как с гипогликемией, так и с гипергликемией. Вопрос о том, вызывает ли повышенное содержание сахара в крови какое-либо вредное воздействие само по себе, требует анализа. На этом мы остановимся ниже.

Не вполне ясен вопрос о месте почек в системе регуляции гликемии. Дришель относит их также к регулирующим органам, рассматривая их как «перепускной клапан» избыточного количества сахара. Конечно, почки выбрасывают избыток глюкозы, но вопрос заключается в том, имеем ли мы дело с биологическим приспособлением, направленным к ограждению организма от повышенного содержания сахара в крови, или с несовершенством почечного аппарата, в результате чего часть ценного энергетического материала пропадает для организма даром. Известно, что глюкоза фильтруется в клубочках и затем обратно всасывается в извитых канальцах. В тех случаях, когда содержание сахара в крови не превышает почечного «порога», весь сахар всасывается обратно в кровь. Когда же концентрация оказывается выше «порога», часть его выбрасывается с мочой. Процесс обратного всасывания глюкозы в извитых канальцах является процессом довольно сложным. Он связан с фосфорилированием глюкозы. Нет ничего удивительного, что работоспособность этого механизма имеет определенный предел. Но в таком случае нельзя рассматривать выделение сахара почками как регуляторный акт, направленный к поддержанию гликемии на постоянном уровне. Правильнее, по-видимому, предположить, что организм так тщательно ограждает себя от гипергликемии не только затем, чтобы избежать ценный энергетический материал от бесполезного расходования его тканями, но и затем, чтобы предотвратить еще более бесполезное выбрасывание его. Почки в таком случае относятся не к регулирующим органам, а к органам, предъявляющим дополнительные требования к регуляторному аппарату.

Вернемся к нашему основному положению: поддержание концентрации глюкозы в крови на одном уровне должно покоиться, и действительно в основном покоится, не на изменении поглощения сахара тканями в зависимости от содержания его в крови, а на изменении поступления его в кровь, в зависимости от расходования его тканями.

Реализация этого принципа возможна лишь благодаря тому, что в организме имеется специальный орган, постоянно выделя-



ющий в кровь глюкозу. Таким органом, как известно, является печень. Каждый раз, когда содержание сахара в крови падает, выделение его в кровь из печени увеличивается, а каждый раз, когда это содержание нарастает, выделение его уменьшается.

По данным последнего времени, образование глюкозы происходит не только в печени, но и в некоторых других органах, например в почках. Однако количество сахара, выделяемого ими в кровь, настолько незначительно, что они не могут играть какой-либо существенной роли в поддержании гликемии на постоянном уровне. Единственным органом, непрерывно поставляющим в кровь сахар в достаточном количестве, является печень. Веским доказательством этого является тот твердо установленный факт, что выключение печени ведет к стремительному падению содержания сахара в крови.

Наброшенная нами схема регуляции осложняется, однако, одним очень существенным обстоятельством. В часы приема пищи источником поступления сахара в кровь, кроме печени, является кишечник. Совершенно очевидно, что всасывание сахара в кишечнике никак не может служить средством регуляции гликемии. Оно происходит не постоянно, а связано с приемом пищи, прием же этот определяется очень сложными биологическими законами. Сразу же после принятия углеводов глюкоза поступает в кровь в таких количествах, которые далеко превосходят потребности тканей в данный момент. Приток в кровь в течение короткого промежутка времени большого количества глюкозы предъявляет к физиологическому механизму, регулирующему уровень гликемии, совсем особые требования.

Поллак (Pollak, 1923) называет регуляцию гликемии в условиях поступления углеводов извне экзогенной в отличие от регуляции в остальные часы, которую он называет эндогенной. Мы не настаиваем на том, что эта терминология является удачной и что следует делить регуляцию гликемии на эти две резко очерченные формы; мы убедимся дальше, что формы этой регуляции чрезвычайно разнообразны и зависят от конкретных условий, в которых она происходит. Все же те способы регуляции гликемии, которые используются организмом в условиях обильного поступления сахара в кровь из пищеварительного канала, существенно образом отличаются от способов, используемых им при прочих условиях. Все сказанное выше может быть изображено в виде схемы (рис. 2).

Итак, печень является основным периферическим прибором, при помощи которого осуществляется регуляция содержания сахара в крови.

До некоторой степени регуляторная деятельность ее совер-



шается, как мы увидим, независимо от каких бы то ни было нервных и гуморальных влияний.

Однако в естественных условиях в целостном организме этот местный регуляторный механизм находится под контролем вегетативных нервов и желез внутренней секреции, которые в свою очередь находятся под контролем этих нервов.

На этом уровне интеграции тоже возможна до некоторой степени самостоятельная регуляция содержания сахара в крови,

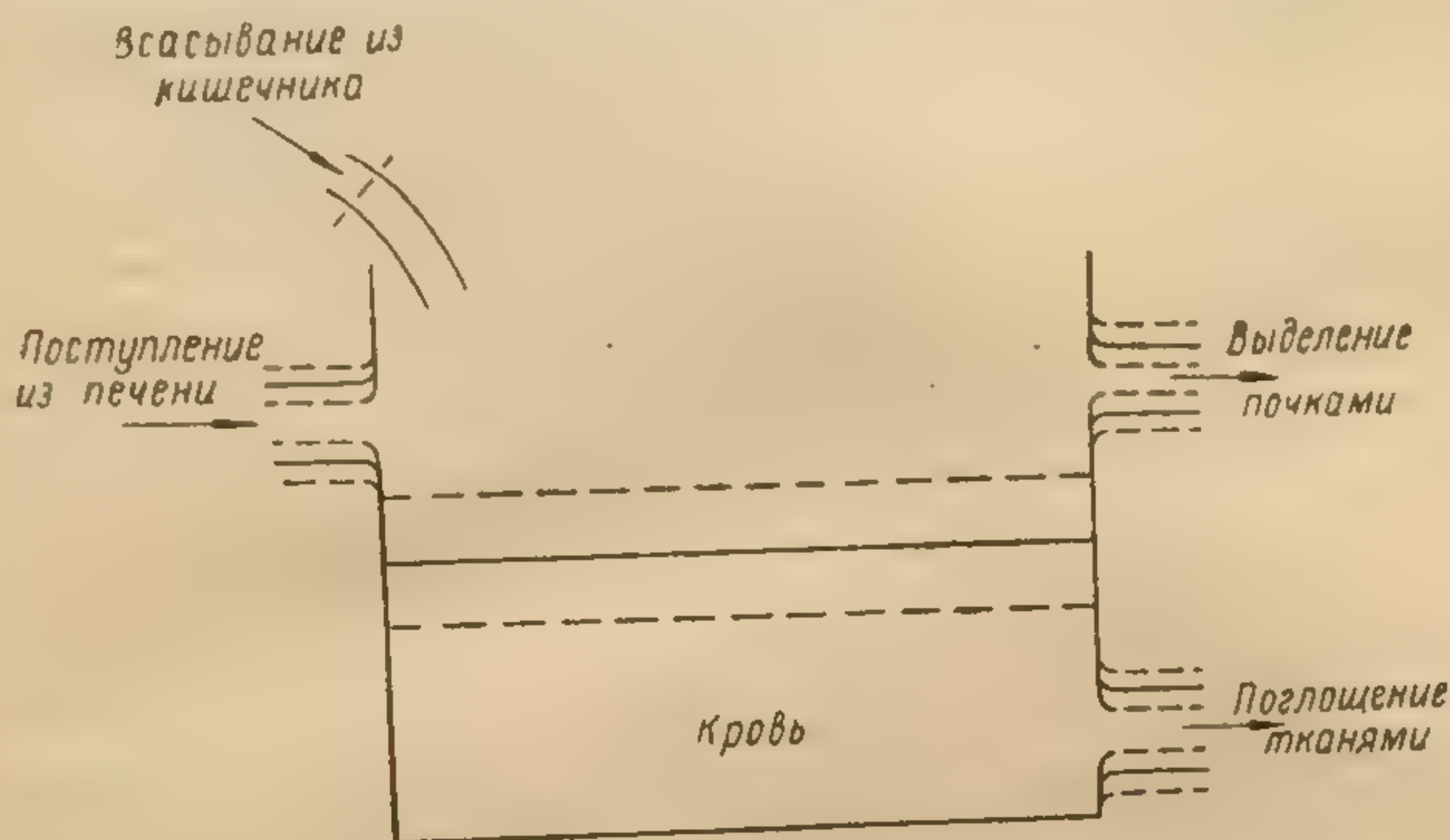


Рис. 2. Схема поддержания концентрации сахара в крови на постоянном уровне.

Сплошные линии — средние величины; прерывистые — пределы нормальных колебаний.

независимо от центральной нервной системы. Как показал Н. Ф. Попов (1934), содержание это остается постоянным даже после полного отделения периферической нервной системы от центральной путем разрушения спинного мозга и перерезки обоих блуждающих нервов. Однако такая самостоятельность регуляции также может быть достигнута только в эксперименте. В естественных же условиях и симпатические, и парасимпатические нервы, и, через их посредство, железы внутренней секреции подчинены центральному нервному аппарату.

Центральный нервный аппарат, регулирующий гликемию, в свою очередь состоит из различных элементов. Изменение содержания сахара в крови может быть вызвано импульсами из целого ряда нервных образований, расположенных в различных частях мозга — в продолговатом и промежуточном мозгу, мозжечке, больших полушариях.

Мы видим, таким образом, что физиологическая система, регулирующая гликемию, устроена чрезвычайно сложно. Она со-



стоит из многочисленных звеньев, которые могут быть вычленены из общей цепи только искусственным образом (рис. 3).

До сих пор речь шла об эффекторной части регулирующего аппарата. Но совершенно ясно, что регуляция может осуществляться только при наличии чувствительных приборов, реагирую-

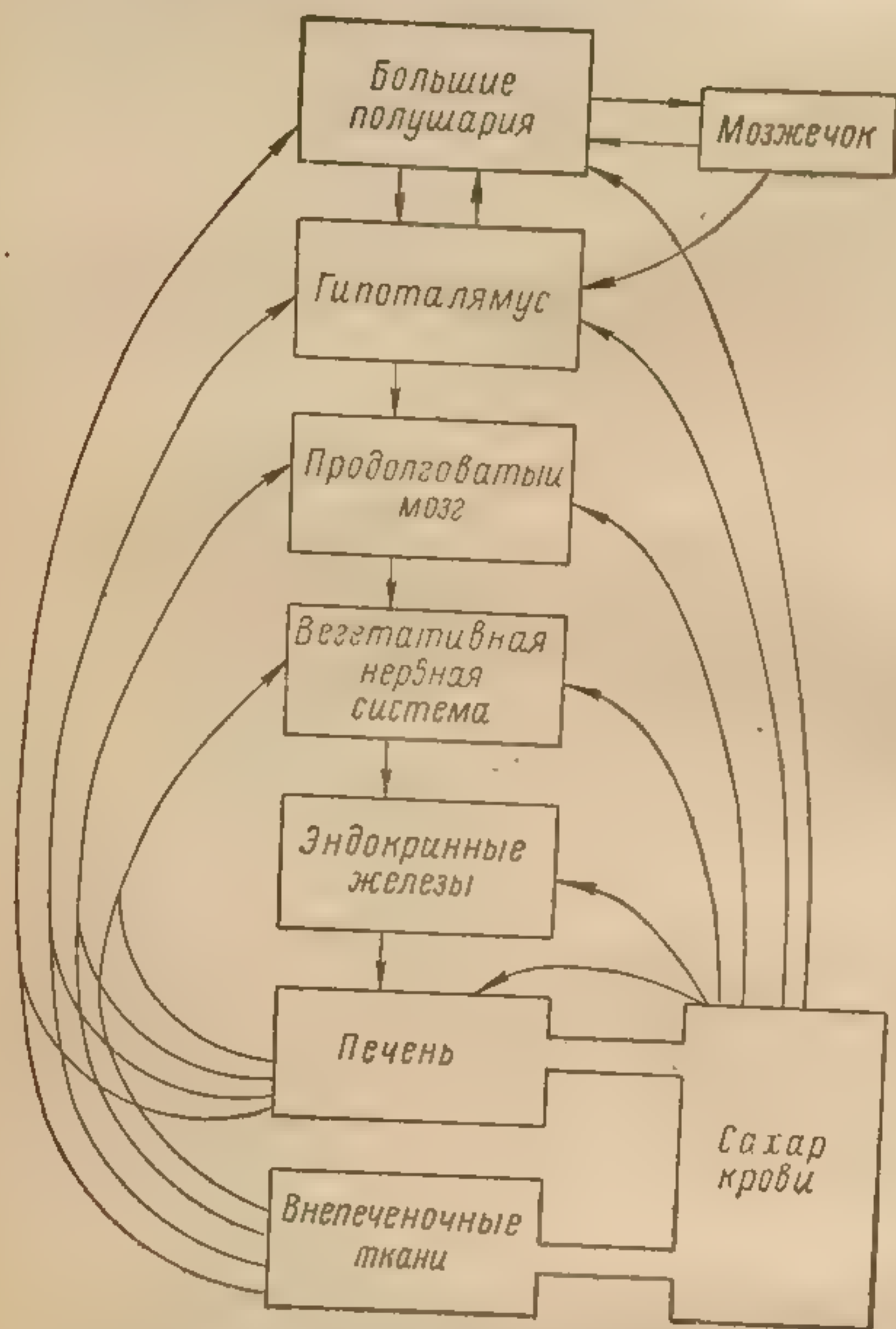


Рис. 3. Схема регуляции гликемии.

Стрелки вниз — эффекторные влияния, вверх — обратная связь.

понижения, либо понижением его, если оно отклонилось в сторону повышения. Неужели эти два эффекта не могут быть осуществлены при помощи более простых регуляторных механизмов?

На этот вопрос мы можем ответить следующее. Во-первых, и в увеличении концентрации сахара в крови, и в понижении ее участвуют различные периферические приборы; должен, следовательно, существовать какой-то высший регуляторный механизм, объединяющий деятельность этих отдельных приборов. Во-вторых, регуляция гликемии интимно связана с регуляцией дру-

гих на всякое изменение концентрации сахара в крови. Никакое регуляторное устройство не может работать без наличия необходимой информации. Как будет показано ниже, элементами, воспринимающими изменение уровня сахара в крови, являются, с одной стороны, соответствующие периферические рецепторы, с другой — некоторые клетки в самой центральной нервной системе.

Но нет ли противоречия между столь громоздким устройством описываемого нами регуляторного аппарата и весьма простым конечным результатом его действия — поддержанием содержания сахара в крови на одном уровне? Ведь в конечном итоге эта цель достигается во всех случаях либо повышением содержания сахара в крови, если содержание это отклонилось в сторону



гих сторон углеводного обмена, и не только углеводного, но и газового, жирового и т. д. Следовательно, должен существовать какой-то механизм, интегрирующий все эти формы регуляции. И, наконец — и это, по-видимому, является самым важным, — задача высших центральных аппаратов вовсе не ограничивается тем, чтобы поддерживать содержание сахара в крови на постоянном уровне, а заключается в том, чтобы в зависимости от требования момента устанавливать содержание его то на одном, то на другом уровне.

Действительно, мы видели выше, что постоянство гликемии вовсе не обозначает ее абсолютную неизменность. Хотя колебания гликемии и ограничены определенными пределами, однако в этих пределах они могут быть довольно интенсивными. Порой, сталкиваясь с отклонениями гликемии от среднего уровня, бывает трудно сказать, имеем ли мы дело с недостаточностью регуляции или с установкой регуляторного аппарата на новый уровень. Вопрос может быть в каждом данном случае решен путем сопоставления данных о содержании сахара в крови с функциональным состоянием организма. Необходимо к каждому случаю подходить с точки зрения биологической целесообразности. Если, например, во время напряженной мышечной деятельности содержание сахара в крови окажется меньше, чем обычно, то это, естественно, может быть объяснено тем, что несмотря на деятельность регуляторного аппарата, организму не удастся поддержать гликемию на постоянном уровне. Если же в этих условиях содержание сахара в крови оказывается повышенным, то вряд ли можно говорить в этом случае о недостаточности регуляторного аппарата; мы имеем, очевидно, дело с установкой его на новый уровень, с адаптацией содержания сахара в крови к изменившимся потребностям организма.

Однако, когда мы имеем дело с животными, стоящими на различных ступенях биологического развития, и хотим по индивидуальным колебаниям концентрации сахара в крови решить вопрос о совершенстве регуляторного аппарата, мы, в особенности в тех случаях, когда колебания эти довольно велики, оказываемся в весьма затруднительном положении, потому что для решения этого вопроса нам необходимо знать, каково в данный момент функциональное состояние каждой особи и как это функциональное состояние связано с потребностями организма в сахаре крови, а эти знания у нас в отношении животных, стоящих на низших ступенях филогенеза, в большинстве случаев отсутствуют.

Различными авторами роль центрального нервного аппарата в регуляции гликемии оценивается по-разному. По мнению Поллака, «... влияния, исходящие из нервных центров, на выделение сахара печенью служат не столько для сохранения



постоянства уровня сахара в крови, сколько имеют своей задачей преходящие, физиологически целесообразные нарушения этого постоянства» (Pollak, 1923, стр. 430). С этой точкой зрения мы можем в основном согласиться, однако утверждение, что поддержание гликемии на постоянном уровне может происходить в большой мере без участия центральной нервной системы, справедливо, по нашему мнению, только при некоторых условиях эксперимента и на регуляцию содержания сахара в крови в естественных условиях распространено быть не может. В нормальных условиях деятельности организма провести четкую границу между поддержанием гликемии на постоянном уровне и незначительными, хотя физиологически важными, смещениями этого уровня невозможно. Поэтому же мы не можем согласиться и с американскими авторами (Soskin, 1941; Soskin a. Levine, 1946), которые считают, что в обычных условиях деятельности организма поддержание концентрации сахара в крови происходит без участия нервной системы; участие это необходимо только в случае напряженных состояний, когда в регуляцию включаются так называемые «emergency mechanisms». Постольку, поскольку рассмотрение таких экстренных состояний авторы в свою задачу не включают, они считают себя вправе почти не касаться роли нервной системы в регуляции гликемии. Этой роли уделено в их книге об углеводном обмене не больше страницы!

Такая же недооценка значения нервной системы дает себя чувствовать и в другом произведении, посвященном этому вопросу, — в монографии де Дюва (de Duve, 1945). Все свое внимание автор сосредоточил на «ауторегуляции» гликемии, на роли инсулина и других гормонов. Лишь в нескольких строках он упоминает о том, что поджелудочная железа и другие эндокринные железы находятся под контролем диэнцефало-гипофизарной системы. Роль же больших полушарий в регуляции гликемии ни в этой книге, ни в книге Соскина и Левина даже не затронута. Это же следует сказать и о книге Кана (Cahn, 1956). Подобное отношение к вопросу о значении центральной нервной системы для регуляции содержания сахара в крови весьма характерно для большинства работ, выходящих за рубежом.

Все же некоторые авторы стремятся глубже осмыслить роль центральной нервной системы в регуляции гликемии. К ним относится, например Фогель (Vogel, 1949a, 1950), опубликовавший ряд обзорных работ по этому вопросу.

Правильно оценивает в упомянутой выше статье роль высших отделов центральной нервной системы также Дришель (Drischel, 1960a), приписывая им «настройку заданного значения».

В заключение нам необходимо затронуть еще один вопрос.



В очень многих работах не делают различия между регуляцией содержания сахара в крови и регуляцией углеводного обмена. Различать, однако, эти два понятия необходимо по многим причинам.

Регуляция гликемии является специальной функцией в организме, такой же специальной функцией, как терморегуляция, регуляция кровяного давления и т. п.

Для поддержания постоянства всех этих химических и физических параметров, характеризующих внутреннюю среду организма, и для закономерного их изменения в организме существуют специальные физиологические аппараты, к которым и относится аппарат, регулирующий уровень гликемии. Конечно, деятельность этого аппарата не может быть осуществлена без воздействия на процессы превращения углеводов. Ясно поэтому, что рабочие приборы, в которых эти процессы совершаются (например, печень) или которые на эти процессы влияют (например, поджелудочная железа), не могут не быть включены в регуляторную систему в целом. Но эти же приборы пускаются в ход и для регуляции других функций, ибо углеводы участвуют в любой функции организма.

Когда говорят о регуляции углеводного обмена, то не имеют в виду регуляцию какой-либо специальной деятельности организма. Речь идет лишь о том, что влияние оказывается на какие-то химические реакции, участниками которых являются углеводы или продукты их распада. Регуляторные процессы объединяются при этом по признаку биохимическому, а не физиологическому. Это замечание применимо и к тем случаям, когда понимают эту регуляцию, как координацию всех частных процессов превращения углеводов. Существует ли в организме специальный аппарат, координирующий процессы превращения углеводов? Эти процессы настолько интимно связаны с процессами превращения жиров, с газовым обменом и другими видами обмена, что ни изолированное воздействие на них, ни изолированная их координация неосуществимы. Координируются, очевидно, процессы обмена веществ в целом или, еще точнее, многообразные функции организма, осуществляемые при участии самых различных видов обмена веществ. В координации-то всех этих обменных процессов, участвующих во всевозможных функциях организма, и заключается одна из важнейших задач нервной системы.

Мы видим, таким образом, что понятие регуляции углеводного обмена не только шире, чем понятие регуляции гликемии, но и более абстрактно: оно не соответствует какому-либо специальному физиологическому аппарату, деятельность которого направлена к регуляции определенной функции организма.



Приводя все эти соображения, мы не оспариваем законность самого понятия регуляции углеводного обмена, как не оспариваем и правомерности самостоятельного, насколько это возможно, его изучения. Так же как обмен веществ в организме принято делить на обмен углеводный, жировой, белковый, газовый, водный и т. д., можно различать и регуляцию этих видов обмена.

Разные авторы вкладывают различный смысл в понятие «регуляции». Буркарт и Кайзер (Burckard et Kayser, 1938) справедливо указывают, что одни авторы понимают под регуляцией поддержание определенных «констант» в организме, другие — координацию различных метаболических процессов. Это необходимо иметь в виду при изучении регуляции обмена веществ.

Смешение двух понятий — регуляции гликемии и регуляции углеводного обмена — может привести и экспериментаторов, и клиницистов к совершенно неправильным выводам.

По содержанию сахара в крови мы не можем непосредственно судить о происходящих в тканях процессах превращения углеводов. В том-то и заключается сущность регуляции содержания сахара в крови, что оно может быть совершенно одинаково при самой различной интенсивности превращения углеводов в тканях и различных путях их превращения.

Наш труд посвящен регуляции содержания сахара в крови. Превращения углеводов мы рассматриваем только под углом зрения этой регуляции. Мы поэтому опускаем многое из того, что приводится обычно в научных трудах, посвященных физиологии и биохимии углеводного обмена. С другой стороны, мы гораздо подробнее останавливаемся на тех вопросах, о которых в них упоминается лишь вскользь.

ГЛИКОГЕН

Посл

Из приве  
гуляции сод  
мает в этой  
целесообраз  
ханизмов, р

Хотя об  
щего глюко  
чество ее,  
ром и его  
вине XIX

функции п  
давнего вр

метом раз  
Разраб

происходи  
интерес к

временно  
ным откр

с новой  
подъемы,

В пер  
функция  
исследов

водного  
тому орг

И



### Глава III

#### ГЛИКОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЛИКЕМИИ

##### Последствия хирургического удаления печени

Из приведенной в конце предыдущей главы общей схемы регуляции содержания сахара в крови вытекает, что печень занимает в этой регуляции исключительно важное место. Наиболее целесообразно поэтому начать описание физиологических механизмов, регулирующих гликемию, с печени.

Хотя общая характеристика печени как органа, секретирующего глюкозу в кровь и тем непрерывно восполняющего количество ее, израсходованное тканями, была дана Клодом Бернаром и его непосредственными продолжателями во второй половине XIX в., многие важные вопросы, касающиеся гликогенной функции печени, оставались невыясненными до сравнительно недавнего времени, а некоторые из них и по сей день являются предметом разногласий.

Разработка того или иного научного вопроса в редких случаях происходит с равномерной интенсивностью. Большей частью интерес к нему, вспыхнув под влиянием сделанного открытия, временно заглушается каким-нибудь новым, не менее значительным открытием, чтобы потом, через некоторое время, проявиться с новой силой. В истории любого вопроса можно наблюдать подъемы, спады и новые подъемы.

В первые два десятилетия текущего столетия гликогенная функция печени сравнительно мало привлекала к себе внимание исследователей, занимавшихся физиологией и патологией углеводного обмена. Интерес их в большей мере был прикован к другому органу, важное значение которого для углеводного обмена стало к этому времени очевидным, — к поджелудочной железе. И только в 20-х годах изучение сахарообразовательной деятельности печени вновь оживилось. В большой мере это оживление



было вызвано разработкой хирургического способа удаления печени, что дало возможность более или менее длительно наблюдать последствия полного выпадения ее функции.

Попытки выключить печень из жизнедеятельности организма и тем решить вопрос, является ли она действительно органом, секретирующим глюкозу, как это утверждал Клод Бернар, или органом, предотвращающим циркуляцию глюкозы, как полагал Пэви, предпринимались в конце XIX в. рядом ученых. Однако исследования производились в условиях острого опыта с применением таких приемов, которые сами по себе нарушают какое бы то ни было нормальное функционирование организма. Только у птиц, у которых сосудистая система устроена особым образом, удавалось удалять печень без смертельного нарушения кровообращения (Minkowski, 1887).

Впервые экспериментальное выключение печени у млекопитающих в условиях хронического опыта было выполнено на собаках И. П. Павловым, после того как им была доведена до совершенства операция искусственного соустья между воротной веной и нижней поллой веной, предложенная петербургским хирургом Экком.

В опубликованной И. П. Павловым и его соавторами работе сообщается об опытах, в которых функция печени почти полностью выключалась. Это достигалось возможно большим удалением ткани печени или прекращением к ней притока крови. При обоих способах предварительно накладывался экковский свищ. В первом случае удавалось удалить от  $\frac{5}{6}$  до  $\frac{11}{12}$  всей печени. Животное после этой операции жило обыкновенно 2—3 часа, самое большее — 6 час. Дольше жили собаки после выключения кровообращения с оставлением печени на месте. В этом случае удавалось наблюдать животное обычно в течение 12—15 час., в виде исключения — даже в течение 40 час. Животные, оправившись от наркоза, ходили, отвечали на зов, однако вскоре они впадали в коматозное состояние, в котором и умирали; у некоторых из них перед смертью наблюдались судороги. В общем картина, по словам авторов статьи, напоминала ту, которую описал Минковский, удаляя печень у гусей (Ган и др., 1892).

Так как внимание И. П. Павлова и его соавторов при изучении последствий экковской операции было сосредоточено на нарушениях азотистого обмена [углеводный обмен у таких собак был в то время предметом изучения только в одной работе Л. Б. Понельского (1897)] и так как в наблюдавшихся патологических явлениях отчетливо выступало выпадение мочевинообразовательной функции печени с накоплением в крови карбамниновой кислоты, то и при полном выключении печени названные ученые объясняли смерть животных отравлением организма.



В других лабораториях последствия полного исключения функций печени, с точки зрения роли ее в сахарообразовании, также не изучались.

Лишь в 20-х годах текущего столетия последствия выпадения гликогенной функции печени оказались в поле зрения ученых в связи с дальнейшим усовершенствованием методики оперативного удаления ее (Mann, 1921; Mann a. Magath, 1922, 1924).

Удаление печени по Манну производится в три приема. Сначала накладывается экковский свищ между воротной и нижней полой венами; последняя перевязывается выше свища. Кровь, таким образом, устремляется из нижней части тела в воротную вену. Это — «обратная операция Экка». Она была впервые применена И. П. Павловым в качестве контрольной к «прямой» экковской операции (Павлов, 1893). Манн использовал эту операцию в целях развития коллатерального пути для оттока крови из нижней части тела. Вследствие недостаточного венозного оттока через воротную вену расширяются сосуды брюшной стенки и развивается коллатеральное кровообращение. После развития венозных коллатералей перевязывается воротная вена. Наконец, в третьей операции удается полностью удалить печень без какого бы то ни было застоя во внутренних органах и в нижних конечностях.

Картина, которая наблюдается после заключительной операции, в основных чертах напоминает ту, которая была описана И. П. Павловым и его соавторами в цитированной выше работе. В течение первых часов — обычно от трех до восьми — собаки ничем не отличаются от нормальных. Затем внезапно наступают болезненные симптомы. Сначала появляется мышечная слабость, затем животное становится неподвижным, пропадают рефлексы. Далее возникают судорожные подергивания, переходящие в общие судороги скелетной мускулатуры. Наконец, обычно через 2 часа после наступления болезненных явлений, животное погибает. Однако если собаке, даже после того как эти болезненные явления развились, ввести глюкозу, она полностью оправляется от тягостных симптомов и вновь по виду становится совершенно нормальной. Затем картина повторяется. И вновь введение глюкозы возвращает собаку к жизни. В конце концов, однако, животное, несмотря на введение глюкозы, погибает. Срок жизни собак после операций различен — от 12 до 56 час. Перед смертью они проявляют беспокойство, тяжело дышат, становятся атактическими, у них наблюдается рвота. Наконец, они впадают в коматозное состояние. Какова причина смерти, Манн не указывает, но, очевидно, судя по картине, в данном случае происходит именно то самоотравление организма продуктами азотистого об-



мена, которое было изучено И. П. Павловым и его соавторами на «экковских» собаках.

Однако те болезненные симптомы, которые приводят собак к гибели в первые часы после удаления у них печени, являются в основном следствием не отравления организма, а недостатка в крови сахара. Иначе внутривенное введение глюкозы не оказывало бы на умирающее животное такого мгновенного и спасительного действия.

Этими безукоризненными в физиологическом отношении опытами Манна и его сотрудников было окончательно установлено, что печень в часы, когда сахар не вводится извне, является единственным источником сахара крови, достаточным для удовлетворения потребностей в нем тканей. Было также показано, что падение содержания сахара в крови после удаления печени происходит равномерно, с определенной скоростью, различной для каждого животного и зависящей от предшествующего питания его и других факторов. Вводя с определенной скоростью глюкозу в кровяное русло, можно было примерно подсчитать потребность в ней организма. Оказалось, что потребность эта в условиях, когда она доведена до минимума предварительным голоданием, равна 0.1 г глюкозы на каждый килограмм веса в течение каждого часа. В условиях максимального потребления углеводов введение 0.5—0.75 г глюкозы на килограмм веса в час еще не вызывает гипергликемии. В среднем потребность тканей в глюкозе равна приблизительно 0.25 г на килограмм веса в час (Bollman a. Mann, 1936). Аналогичную величину нашел в своих опытах и де Дюв (de Duve, 1945). В приведенных опытах вводимая извне глюкоза заменяла ту, которая у интактных животных поступает в кровь из печени. Можно, следовательно, ожидать, что количество глюкозы, выделяемой в норме печенью, равно количеству, которое приходится вводить извне беспеченочным животным, чтобы предотвратить у них гипогликемию. Действительно, прямыми опытами Соскина и соавторы (Soskin et al., 1938) установили, что из печени нормальной собаки весом около 20 кг ежеминутно поступает в кровяное русло примерно 20—50 мг глюкозы, т. е. около 0.06—0.15 г/кг/час. Близкую величину — 0.12 г/кг/час — нашли Липскомб и Крэнделл (Lipscomb a. Crandall, 1948).

Из этих опытов можно, казалось бы, сделать вывод, что поглощение глюкозы тканями происходит при отсутствии печени примерно с той же интенсивностью, что и у интактных животных. Такой вывод, однако, не вполне подтверждается фактами. Ланг и соавторы (Lang et al., 1954) определяли поглощение глюкозы мышцами конечностей у интактных животных и у животных, лишенных печени. Оказалось, что у первых поглощение глюкозы



отчетливо выше. Различие особенно велико в случаях высокого содержания сахара в притекающей крови. Авторы приходят к заключению, что печень выделяет какой-то гуморальный агент, способствующий поглощению глюкозы периферическими тканями. Нельзя в связи с этим не упомянуть также о работе А. Л. Михнева (Михньов, 1949), который показал, что при заболеваниях печени углеводный обмен в мышцах протекает ненормально.

Таким образом, более правильно судить о количестве глюкозы, выделяемой печенью, не на основании косвенных данных, а на основании прямых опытов.

Большой интерес представляют опыты, выполненные на человеке. Скорость кровотока через печень определялась в этих опытах по методу, впервые примененному к человеку Брэдли и его соавторами (Bradley et al., 1945). Сущность метода сводится к следующему. Человеку через локтевую или яремную вену вводят катетер в печеночную вену. Затем ему инъецируют в какую-либо периферическую вену бромсульфонфталин с такой скоростью, чтобы содержание краски в артериальной крови установилось на постоянном уровне. Так как вся или почти вся краска покидает кровяное русло через печень, то, определив концентрацию бромсульфонфталина в артериальной крови и в крови печеночной вены, можно рассчитать скорость кровотока через печень. Эта методика была использована для оценки количества сахара, выделяемого печенью. Наряду со скоростью печеночного кровотока определялась концентрация сахара в артериальной крови и в крови печеночной вены (Bondy et al., 1949; Myers, 1950). Строго говоря, полученные ими данные относятся не только к печени, но и к селезенке, поджелудочной железе и другим брюшным органам, кровь которых устремляется в портальную вену. Однако эти органы в противоположность печени не выделяют глюкозу, а поглощают ее, причем в сравнительно небольшом количестве. Поэтому данные о секреции глюкозы печенью лишь слегка занижены. Пользуясь указанным методом, Бонди и соавторы нашли, что печень выделяет  $3.5 \pm 0.7$  мг глюкозы на 1 кг в 1 мин. Майерс нашел, что печень выделяет в 1 мин. в среднем 64.6 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. По его расчетам, 69% этой продукции расходуется мозгом и 31% — всеми остальными органами, включая скелетные мышцы. Бери и соавторы (Bearn et al., 1952) нашли иную величину секреции глюкозы печенью у нормального человека, а именно 116 мг мин. м<sup>2</sup>.

Приведенные выше опыты Манна и его сотрудников внесли большое оживление в исследование гликогенной функции печени и пролили свет на многие вопросы, остававшиеся до того темными. Следует, однако, заметить, что способ удаления печени по Манну является очень сложным. Не удивительно поэтому, что в послед-



ние десятилетия в физиологической литературе опубликовано много других способов, практически ведущих к той же цели, хотя теоретически и менее совершенных (Bouckaert, 1929; Drugy, 1929; Markowitz et al., 1933; Ростовцев, 1937; Svedberg, 1938, и др.).

Следует упомянуть также об опытах, в которых производилось то или иное нарушение кровообращения в печени (MacGuigan a. Ross, 1916; Лачева, 1938, и др.), а также об экспериментах, в которых применялись яды, действующие на печень (Казимирова, 1950, и др.). Во всех этих работах значение печени для поддержания концентрации сахара в крови на постоянном уровне выступает с полной очевидностью. В некоторых случаях хронического заболевания печени у человека, при которых нормальная функция ее невозможна, возникает смертельная гипогликемия (Плавинская, 1938).

Итак, мы можем считать установленным, что полное прекращение или крайняя степень недостаточности гликогенной функции печени неизбежно ведут к гипогликемии со смертельным исходом, если своевременно не будут приняты меры к повышению содержания сахара в крови.

#### Местный механизм регуляции гликемии

Если постоянная секреция глюкозы печенью безусловно необходима для предотвращения катастрофического падения концентрации сахара в крови, то каковы те условия, которые обеспечивают эту секрецию? Каким образом происходит приспособление ее к потреблению сахара тканями?

Клод Бернар полагал, что адекватными стимулами, при посредстве которых печень приспособливает свою гликосекреторную деятельность к потребностям тканей, являются импульсы, исходящие из центральной нервной системы. Другие искали разгадку в гуморальных агентах — молочной кислоте, концентрации водородных ионов и т. п. (Morawitz, 1911; Elias, 1913). Высказывалось, наконец, предположение, что в основе постоянства гликемии лежит принцип саморегуляции. С этой точки зрения концентрация сахара в крови сама должна являться тем фактором, который определяет интенсивность выделения его печенью. Повышение концентрации сахара в крови должно уменьшать выделение его, а понижение — увеличивать. Но каким образом этот фактор осуществляет свое действие? Пускает ли он в ход нервный механизм и таким образом влияет на печень? Воздействует ли он каким-нибудь образом на железы внутренней секреции, которые усиливают или ослабляют выделение соответствующих гормонов? Или, наконец, фактор этот действует непосредственно на печеночные клетки, и они под его влиянием меняют интенсивность своей секреторной деятельности?



То, что первы печени не играют существенной роли в поддержании концентрации сахара в крови на постоянном уровне, было показано Блюмом (Blum, 1915), денервировавшим печень. Ф. Н. Гейслер (1907), а затем и целый ряд других авторов придавали ведущее значение в саморегуляции гликемии инкреторной функции поджелудочной железы. В дальнейшем было, однако, показано, что печень способна реагировать на изменение содержания сахара в крови и непосредственно, без участия не только нервов, но и желез внутренней секреции.

На возможность существования местного печеночного механизма саморегуляции гликемии указывал в своей обзорной статье Поллак (Pollak, 1923). Однако только в 30-х годах появляются экспериментальные работы, которые не оставляют сомнений в наличии этого механизма. Особенно убедительными в этом отношении являются опыты С. Соскина, А. М. Брейтбурга и их сотрудников.

Отправным пунктом опытов Соскина послужила проверка господствовавшего представления, что характерная форма гликемической кривой после нагрузки сахаром определяется усиленным выделением инсулина. Проверка не подтвердила правильности такого представления. Оказалось, что если панкреатомированным собакам вводить с постоянной скоростью инсулин, то кривые гипергликемии носят у них тот же самый характер, что и у intactных. Следовательно, для получения нормальной кривой вовсе не требуется добавочная секреция инсулина. Если же, наоборот, удалить из организма печень и вводить сахар в количестве, достаточном для поддержания уровня его постоянным, и затем ввести добавочное количество сахара, то, несмотря на неприкосновенность поджелудочной железы, кривая носит «диабетический» характер. На основании этих опытов авторы заключили, что в условиях нормальной инсулинемии вид кривой определяется тем, что печень в ответ на повышение содержания сахара в крови начинает выделять его в меньшем количестве или даже полностью прекращает выделение (Soskin et al., 1934).

В другой работе (Soskin et al., 1938) определялись скорость кровотока через печень и артерио-венозная разница в концентрации сахара в крови, и, таким образом, имелась возможность высчитать, какое количество сахара выделяется в единицу времени печенью в различных условиях эксперимента. Опыты показали, что как только вводится сахар в кровь и концентрация его увеличивается, выделение его печенью уменьшается.

Наконец, было установлено, что скорость гликогенолитического процесса в печеночной кашице определяется содержанием в ней глюкозы (Soskin, 1939).



К аналогичным выводам пришли А. М. Брейтбург и его сотрудники. Их опыты были проведены в обратном порядке: они начали с экспериментов *in vitro* и закончили опытами на целом животном.

Так, А. М. Брейтбург и М. Л. Мирер (1940) установили, что скорость процесса гликогенолиза в печеночной кашице находится в зависимости от содержания в ней глюкозы, что по мере накопления последней процесс этот замедляется и наконец совсем прекращается. Зависимость интенсивности гликогенолиза от концентрации глюкозы была затем подробно изучена Брейтбургом в другой работе. Пропуская через изолированную печень кошки солевые растворы, содержащие глюкозу в различной концентрации, Брейтбург (1940) нашел, что при содержании ее в притекающей жидкости, равном 100 мг% и ниже, процесс гликогенолиза происходит с весьма большой скоростью. При 200—250 мг% этот процесс замедляется, и при содержании глюкозы в притекающей жидкости, равном 400—600 мг%, выделение сахара печенью совершенно прекращается; наоборот, часть сахара даже удерживается ею. Очевидно, в этих условиях перевес над процессами гликогенолиза берет противоположный процесс — синтез гликогена.

Весьма существенно, что концентрация глюкозы, при которой печень прекращает выделение ее и начинает, наоборот, ее удерживать (эту концентрацию мы в дальнейшем будем называть «пороговой»), зависит в большой мере от свойств перфузионной жидкости. Так, Брейтбург показал, что при пропускании через печень неразбавленной крови сахар перестает выделяться при более низкой концентрации его, чем при пропускании солевого раствора. «Пороговая» концентрация глюкозы может быть резко изменена предварительным введением животному адреналина или инсулина.

Описываемый механизм ауторегуляции гликемии А. М. Брейтбург изучал также в условиях целого организма. «Пороговая» концентрация глюкозы оказалась для одного и того же животного на протяжении опыта постоянной, но для разных животных она была неодинаковой. Следовательно, эта концентрация зависит от ряда факторов: вида животных, индивидуальности, гормональной среды и т. д.

Таким образом, опытами А. М. Брейтбурга было убедительно показано, что сахар сам по себе, без участия нервной и эндокринной систем, способен оказывать регулирующее влияние на выделение его печенью. При этом, по-видимому, уже небольшие колебания концентрации глюкозы в притекающей крови могут оказывать заметное влияние на интенсивность выделения и даже совсем затормозить его. Однако это, конечно, не значит, что нервно-гуморальные механизмы не принимают активного участия в регуляции содержания сахара в крови. Именно они-то и определяют



в большой мере высоту «порога», они-то и поддерживают эту высоту постоянной тогда, когда это постоянство необходимо, и меняют ее, когда условия момента требуют этого.

То, что интенсивность выделения сахара печенью зависит от концентрации его в притекающей крови, было подтверждено и другими авторами. Так, С. Г. Генес (1941) определял у собак, находившихся под хлороформно-эфирным наркозом, концентрацию сахара в крови, притекающей к печени и оттекающей от нее. В тех случаях, когда содержание сахара в притекающей крови увеличивалось, выделение его печенью уменьшалось, и наоборот. Опыты Генеса носят, однако, скорее качественный характер, так как точный количественный учет выделяемой печенью глюкозы без определения скорости кровотока невозможен.

Выше приводились данные относительно выделения глюкозы печенью у человека. При внутривенном введении глюкозы в значительном количестве секреция ее печенью прекращается (Bondy et al., 1949; Myers, 1950). Решающим фактором, по-видимому, является уровень гликемии в притекающей к печени крови. Возможно, однако, что дело обстоит сложнее. Как показали Бонди и соавторы, выделение глюкозы печенью после внутривенного введения возобновляется не тогда, когда содержание сахара в крови опускается до нормального уровня, а тогда, когда оно снижается. Уровень гликемии при этом может быть еще довольно высоким. Авторы высказывают предположение, что секреция глюкозы печенью зависит не от абсолютной высоты гликемии, а от направленности изменения ее.

Конечно, в тех случаях, когда опыты производятся на целом, нормальном организме, мы не можем сказать, в какой мере прекращение секреции глюкозы печенью при нагрузке ею организма обусловлено местным регуляторным прибором и в какой мере — перво-гормональным.

Подробный анализ явлений при гипергликемии будет дан нами в одной из последующих глав. В этом разделе нам важно было показать существование местного печеночного регуляторного механизма. Существование его доказывается опытами на изолированной печени и опытами *in vitro*. Нет никакого сомнения, что в реакции печени на повышенное или нарастающее содержание сахара в крови, как и на пониженное, этот местный регуляторный механизм играет важную роль.

#### Физико-химические свойства гликогена и ферментативный механизм его распада и синтеза

Непрерывное поступление глюкозы из печени в кровь в часы, когда в кишечнике не происходит всасывания пищи, обусловлено, по-видимому, значительной разницей в концентрации глюкозы



внутри печеночных клеток и в крови. По данным Аппельбума и его соавторов (Appelboom et al., 1959), концентрация глюкозы в печеночной ткани раза в три больше той, которая имеется в крови. Таким образом, в печеночных клетках всегда имеется наготове какое-то количество глюкозы, которое может быть сразу же пущено в случае надобности в ход. Но совершенно очевидно, что такой высокий концентрационный градиент возможен только благодаря непрерывно происходящему в печеночных клетках процессу гликогенолиза. Мы видели выше, что интенсивность этого процесса определяется в большой мере концентрацией глюкозы в притекающей крови и тем самым в печеночных клетках. Ясно,

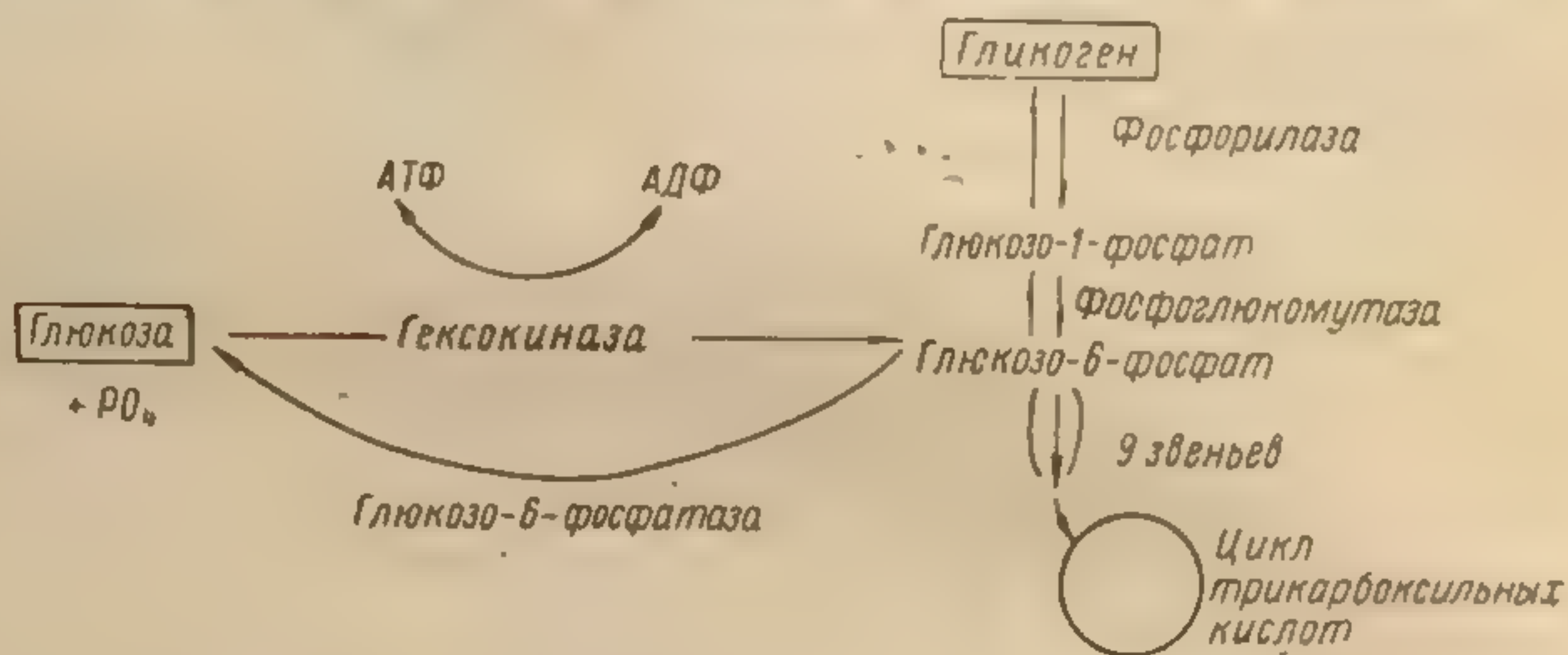


Рис. 4. Схема превращения углеводов в печени.

что если в кровь с пищей или при внутривенном введении поступает сахар, концентрация глюкозы в печеночных клетках увеличивается, гликогенолиз замедляется и при определенной концентрации глюкозы может вообще приостановиться. Более того, может начаться обратный процесс — синтез гликогена из глюкозы.

Удобнее всего было бы представить себе реакцию гликоген  $\rightleftharpoons$  глюкоза как простую обратимую химическую реакцию. В таком случае естественно ожидать, что чем ниже концентрация глюкозы, тем интенсивнее должен совершаться гликогенолиз. Наоборот, при повышении ее скорость реакции слева направо должна уменьшаться и при определенной концентрации глюкозы скорость распада гликогена должна стать меньше скорости синтеза его. В действительности дело обстоит сложнее. Процесс образования глюкозы из гликогена совершается иным путем, чем противоположный процесс. В них участвуют разные ферментативные механизмы. В предыдущей главе была приведена схема включения глюкозы в метаболизм клетки. Здесь мы приводим эту схему в несколько ином виде (рис. 4). Мы вновь убеждаемся, что глюкоза при посредстве фермента гексокиназы присоединяет к себе



одну фосфатную группу, переданную ей АТФ. Глюкозо-6-фосфат благодаря фосфоглюкомутазе превращается в глюкозо-1-фосфат, из которого синтезируется гликоген. Как будет подробно объяснено дальше, в синтезе его из глюкозо-1-фосфата участвуют два фермента, из которых только один — фосфорилаза — осуществляет также и обратный процесс. Таким образом, уже превращение глюкозо-1-фосфата в гликоген и обратное превращение его в глюкозо-1-фосфат не является простой обратимой реакцией. Еще глубже различие реакций: глюкоза  $\rightarrow$  глюкозо-6-фосфат и глюкозо-6-фосфат  $\rightarrow$  глюкоза. В первом случае реакция катализируется гексокиназой в присутствии донатора фосфатной группы — АТФ, во втором — глюкозо-6-фосфатазой, отщепляющей фосфатную группу от глюкозо-6-фосфата.

Все же, хотя реакция гликоген  $\rightleftharpoons$  глюкоза и не является простой обратимой реакцией, скорость превращения и в том и в другом направлении определяется в значительной степени концентрацией глюкозы. Определяется ли она также в какой-то мере концентрацией гликогена? По этому вопросу высказывались различные мнения, на которых здесь нет надобности останавливаться. Можно сказать с уверенностью, что простой зависимости между содержанием гликогена в печени и скоростью гликогенолиза не существует. И этому не приходится удивляться. Причудливое физико-химическое строение гликогена, меняющееся состояние его в клетке, связь с другими ее компонентами, большая или меньшая доступность действию ферментов — все это значительно усложняет процесс превращения гликогена в глюкозу. Для того чтобы яснее представить себе факторы, определяющие этот процесс, необходимо ближе познакомиться с физико-химическими особенностями гликогена и с ферментами, участвующими в его синтезе и распаде.

Гликоген представляет собой высокомолекулярный полимер глюкозы. Одна молекула его состоит по меньшей мере из нескольких тысяч глюкозных остатков. Эти остатки, соединяясь друг с другом, образуют как бы ветвь дерева (G. Cori, 1953; Manners, 1957; Степаненко, 1957). От одной главной ветви отходят более мелкие, от последних — еще более мелкие и т. д. (рис. 5). Глюкозные остатки скреплены между собой глюкозидными связями, перекинутыми между первым и четвертым, а в местах ветвления — первым и шестым углеродными атомами. Так как во всех глюкозных остатках, за исключением одного, с которого начинается главная ветвь, редуцирующие группы несвободны, то гликоген практически не обладает восстанавливающей способностью.

Синтез гликогена из глюкозо-1-фосфата происходит при участии двух ферментов: фосфорилазы и амилотрансглюкозидазы. Первый фермент образует 1—4-глюкозидные связи, другими сло-



вами, увеличивает длину цепи. При этом, естественно, освобождается неорганический фосфат. Для своего действия фосфорилаза нуждается в «затравке», т. е. какая-то небольшая цепь глюкозных остатков должна заранее существовать. Второй фермент соединяет глюкозные остатки в местах ветвления. Но он не в состоянии присоединить 1-й атом углерода одного глюкозного остатка к 6-му другого; он может лишь переместить связь, образовавшуюся между 1-м и 4-м атомами, на атомы 1—6-й. Это — фермент, вызывающий ветвление (branching-enzyme по Кори).

Распад гликогена осуществляется также при посредстве двух ферментов: фосфорилазы и амило-1,6-глюкозидазы. Первый фер-

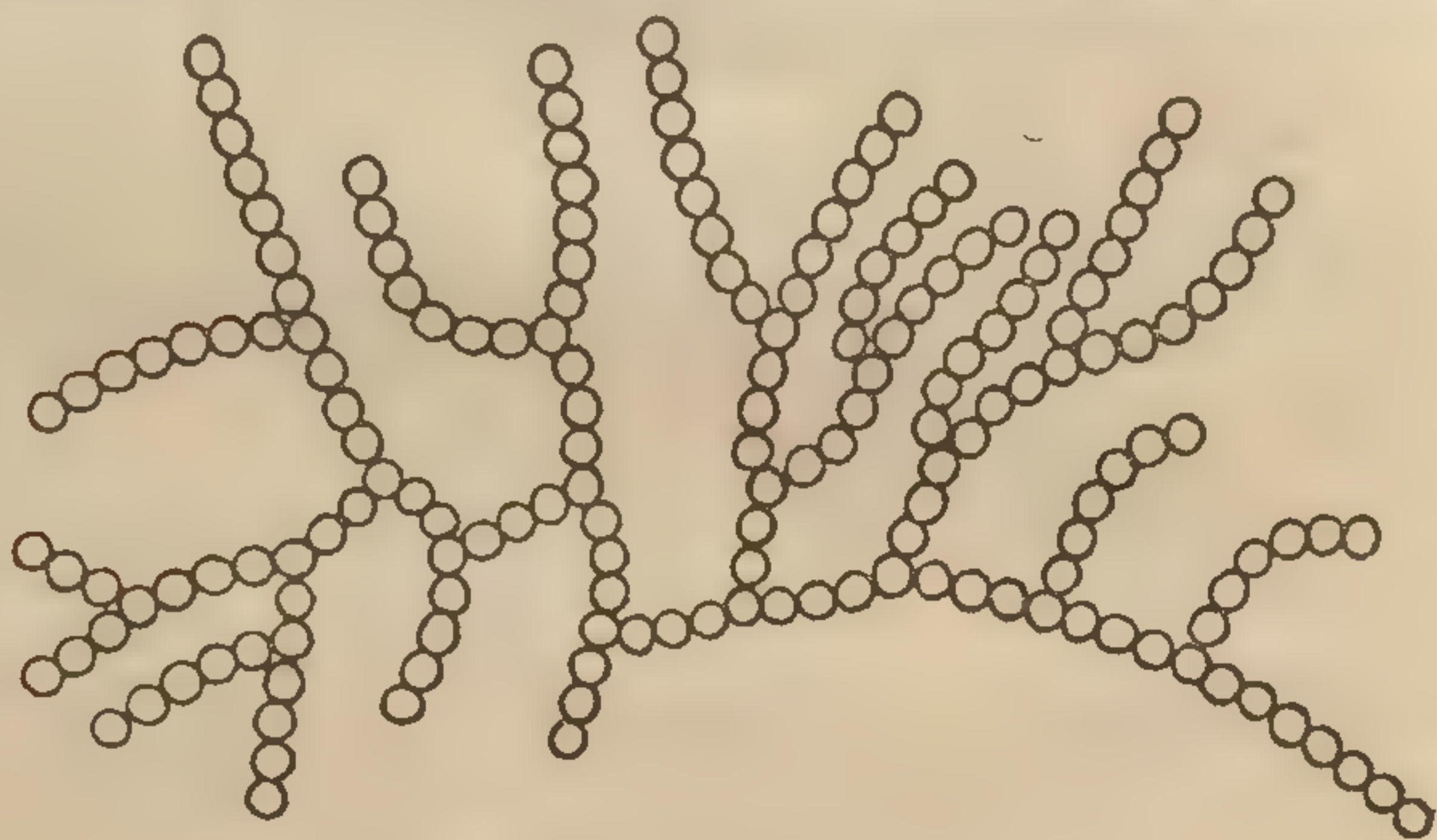


Рис. 5. Схема строения молекулы гликогена.

мент, как было указано выше, обладает обратимым действием. Он отщепляет глюкозные остатки от наружных ветвей гликогена, превращая их в глюкозо-1-фосфат. Но он не в состоянии разорвать 1—6-связь. Дойдя до нее, он не может ни перешагнуть через нее, ни пройти мимо. Когда все наружные ветви гликогена разрушены, действие фосфорилазы приостанавливается (рис. 6). Остается нетронутая часть гликогена, которая носит название лимит-декстрина. Для того чтобы произошел дальнейший распад гликогена, необходимо действие второго фермента. Амило-1,6-глюкозидаза отщепляет глюкозу в месте ветвления и таким образом освобождает новые ветви гликогена для действия фосфорилазы. А затем должен быть опять пущен в ход фермент, действующий на точки ветвления. Так как один фермент превращает при отщеплении глюкозные остатки в глюкозо-1-фосфат, а другой — в глюкозу, то можно подсчитать, какое количество ветвлений приходится на частицу гликогена. При молекулярном весе гликогена

Рис. 6

этот может  
активной  
вес актив  
а. Wosila  
держател  
и она пр  
ляется, с  
щения не  
бого фер  
вации ус  
робнее с  
Для  
стве фос



$5 \times 10^6$  частица гликогена состоит примерно из 31 000 глюкозных остатков; 2500 из них соединены 1—6-связями, остальные 1—4-связями. Длина цепи равна обычно 11—18 глюкозным остаткам (Manners, 1957).

Из двух указанных ферментов — фосфорилазы и амило-1,6-глюкозидазы — первый изучен более подробно. Он выделен в чистом виде как из печени, так и из мышц. Как выяснилось, фермент

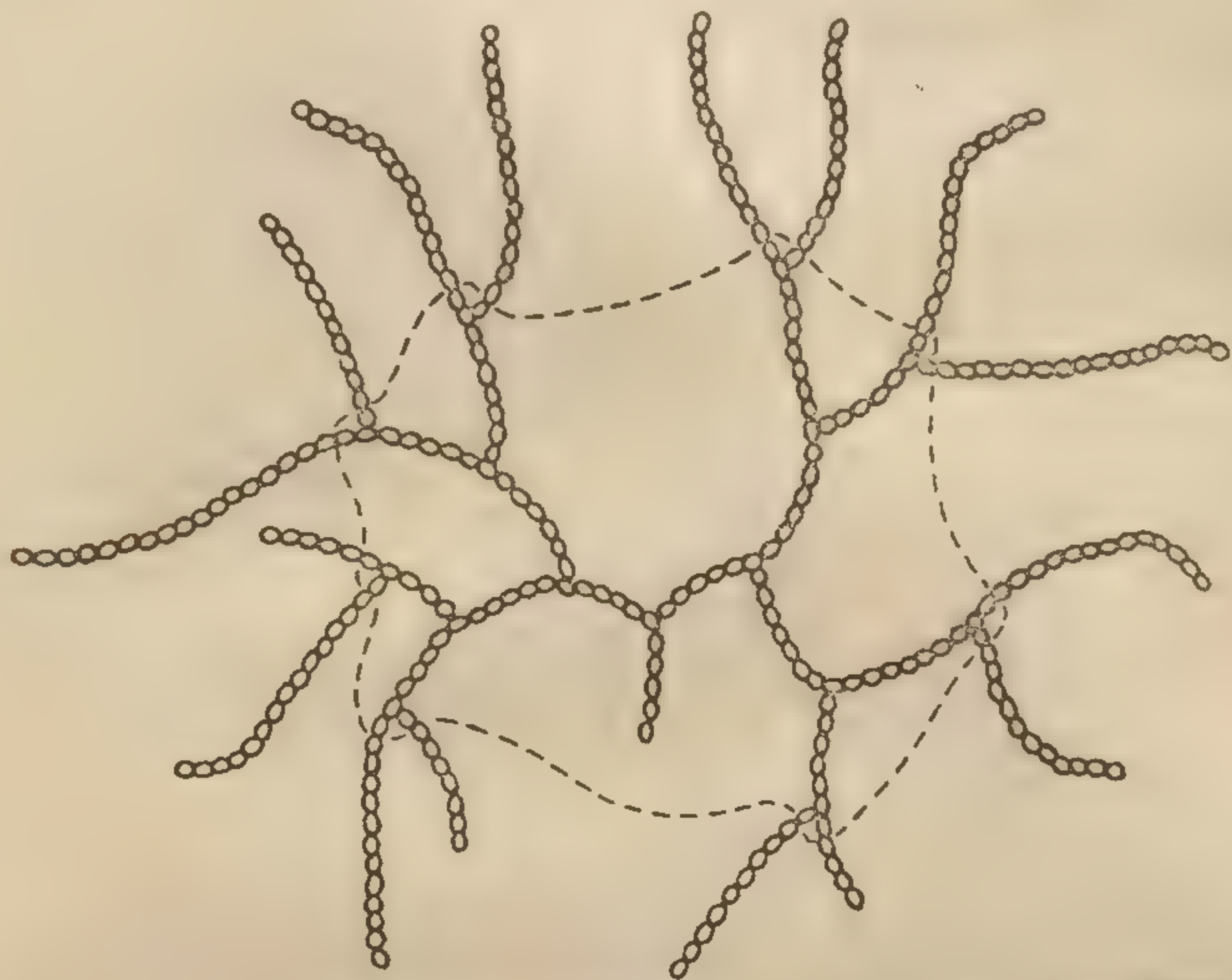


Рис. 6. Схема действия фосфорилазы на гликоген (G. Cori, 1953).  
Пунктир — первичная граница действия фосфорилазы.

этот может находиться в тканях в двух формах: активной и неактивной (фосфорилаза «а» и «б»). В печени собаки молекулярный вес активной формы фосфорилазы составляет 240 000 (Sutherland а. Wosilait, 1956). Под влиянием инактивирующего фермента, содержащегося в печени, от фосфорилазы «а» отщепляется фосфат и она превращается в неактивную форму. Фосфорилаза «а» является, следовательно, фосфопротеином. Для обратного превращения неактивной формы в активную требуется присутствие особого фермента, а кроме того, АТФ и ионов магния. Процесс активации ускоряется адреналином и глюкагоном, о чем будет подробнее сказано в главе V.

Для дальнейшего превращения образовавшегося при посредстве фосфорилазы глюкозо-1-фосфата в глюкозу требуется пред-







генолитическим действием обладает и амилаза. Но она также способна разрушать только  $\alpha$ -1,4-связи. При этом существует различие между двумя амилазами.  $\alpha$ -Амилаза, к которой принадлежит, например, амилаза слюны, способна разрушать связи 1—4 как во внутренних цепях, так и в наружных. В результате переваривания образуются мальтоза, низкомолекулярные декстрины, состоящие из 3—7 глюкозных остатков, и очень небольшое количество глюкозы.  $\beta$ -Амилаза, например  $\beta$ -амилаза картофеля, действует только на внешние цепи, отщепляя от них частицы мальтозы. Дойдя до мест ветвления, действие прекращается. В результате переваривания образуется мальтоза и высокомолекулярный  $\beta$ -декстрин (Bernfeld, 1955).

Содержится ли амилаза в физиологических условиях в печени и играет ли она какую-либо роль в регуляции содержания сахара в крови? Этот вопрос был тщательно изучен Ли и Рихтером (Lee a. Richter, 1940). Они пришли к заключению, что превращение гликогена в глюкозу амилолитическим путем происходит в печени весьма интенсивно, однако вся амилаза, которая находится в печеночных клетках, кровяного происхождения — концентрация ее в печени и в крови одна и та же. В кровь амилаза попадает из пищеварительного тракта.

В последнее время в печени открыта еще одна амилаза — глюкамилаза, отщепляющая глюкозу от наружных ветвей гликогена (Розенфельд, 1961). Физиологическая роль ее, так же как и  $\alpha$ -амилазы, не выяснена.

Кроме перечисленных выше путей синтеза и распада гликогена, недавно открыт еще один путь через уридин-дифосфат-глюкозу. По-видимому, путь этот имеет в основном значение для синтеза гликогена (Leloir a. Cardini, 1957).

Гликоген различного происхождения может существенно отличаться по своему строению. Он может иметь различную длину цепей, разное соотношение внутренних и внешних цепей, разный молекулярный вес. Последний колеблется весьма значительно — от  $10^5$  до  $10^7$ . Как правило, гликоген печени имеет больший молекулярный вес, чем гликоген мышц. Он также более полидисперсен, т. е. частицы его больше отличаются по своему весу друг от друга, чем частицы гликогена в мышцах. Стаудингер (Staudinger, 1948), например, нашел, что гликоген печени морской свинки состоит из частиц, имеющих молекулярный вес 0.9, 1.1, 1.7, 2.2, 6.8,  $19.6 \times 10^6$ . По данным Б. Н. Степаненко и Е. М. Афанасьевой (1949), гликоген печени кролика имеет в среднем более длинные боковые ветви, чем гликоген печени лягушки. Имеются основания предполагать, что свежотложенный гликоген печени имеет в среднем менее ветвистое строение, чем давно отложенный (G. Cori, 1953).



Молекулярный вес гликогена и некоторые другие его физико-химические свойства зависят не только от того, из какого органа добыт гликоген, но, по-видимому, также и от того, как он из него получен. Правда, Бриджмэн (Bridgman, 1942) нашел, что гликоген, извлеченный из одной половины кроличьей печени при помощи 3%-й трихлоруксусной кислоты, а из другой — концентрированной щелочью, имеет примерно один и тот же молекулярный вес:  $5.2$  и  $4.6 \times 10^6$ . К аналогичному выводу пришли Гринвуд и Маннерс (Greenwood a. Manners, 1957). Однако Стеттен и соавторы (Stetten et al., 1958) пришли к иному выводу. Они нашли, что молекулярный вес гликогена, извлеченного из печени при посредстве концентрированной щелочи, значительно меньше, чем в случае извлечения его трихлоруксусной кислотой. М. Стеттен и Д. Стеттен (M. Stetten a. D. Stetten, 1954) показали, что при введении меченой глюкозы в первую очередь обновляются наружные цепи гликогена и лишь постепенно углерод  $C^{14}$  перебрасывается во внутреннюю часть молекулы. Б. Н. Степаненко (1957) высказывает мысль, что ветвистое строение гликогена предохраняет его от слишком быстрого разрушения ферментами.

Большое значение имеет вопрос о том, в каком виде гликоген находится в клетках печени: распределен ли он равномерно в виде раствора по протоплазме или сосредоточен в определенных частях клетки в виде дискретных частичек.

Еще во второй половине прошлого столетия было обращено внимание, что гликоген при окраске его йодом может быть обнаружен в виде более или менее крупных зерен. Большинство авторов, однако, пришли к заключению, что зернистость гликогена не предобразована, а возникает в результате фиксации тканей алкоголем. Это, однако, не исключает того, что в живой клетке гликоген может находиться в виде субмикроскопических частиц. Действительно, как показали Лазаров (Lazarow, 1942), а затем Бондарев (Bondareff, 1957), гликоген образует в клетках печени частички, или гранулы различных размеров. Лазаров готовил суспензию из разрушенных печеночных клеток, которую подвергал центрифугированию при различной скорости. В осадке, выпадавшем при скорости в 12 000 оборотов в минуту, были обнаружены два слоя: плотный и рыхлый. Как показал анализ, плотный слой состоял из гликогена. Этот гликоген отличается по целому ряду признаков от обычного. Если его развести водой и вновь отцентрифугировать, то он полностью удаляется из раствора. Продажный гликоген на 99.7% оказывается в этих условиях в растворе. Осадок гликогена, получаемый центрифугированием взвеси из клеток, содержит очень немного белка (не более 1—1.4%), однако это имеет, по-видимому, важное значение. Такие вещества, как трихлоруксусная кислота и щелочь, которые оказывают влияние на белок,



а также нагревание, приводят к изменению свойств гликогена. Он становится более дисперсным.

К близким выводам пришел Бондарев, пользовавшийся совсем другой методикой. Он исследовал гликоген печени под электронным микроскопом. По его данным, весь гликоген состоит из частиц различного размера: первого порядка — 3000—9000 Å, второго порядка — 600—500 Å и третьего — 106—152 Å. Только самые крупные могут быть видимы под обычным микроскопом.

В тесной связи с вопросом о том, в каком виде гликоген находится в клетке — в диффузном или в виде дискретных частиц, — стоит вопрос о делении его на фракции в зависимости от легкости извлечения из тканей.

Уже Кюльц (Külz, 1886) обратил внимание на то, что одна часть гликогена легко переходит в раствор, другая — с трудом. Пфлюгер (Pflüger, 1903), подвергший этот вопрос тщательному изучению, пришел также к выводу, что в органах содержится гликоген двух видов, из которых один извлекается кипящей водой, другой же не извлекается. Пфлюгер заключил, что гликоген, не извлекаемый водой даже при кипячении, связан в клетках химически, а не физически, что определенного соотношения между двумя видами гликогена не существует и что в процессе обмена веществ свободный гликоген может переходить в связанный, и наоборот.

В более поздние годы вопрос о двух видах гликогена был подвергнут подробному изучению рядом авторов (Przylecki et al., 1927, 1928; Wilstätter u. Rohdewald., 1934, 1936; Wajzer, 1939; Брейтбург, 1939, 1941, и др.). В настоящее время нет сомнения в том, что различные фракции гликогена действительно существуют, а не являются артефактами. Большинство авторов делит гликоген на свободный и связанный, или лиогликоген и десмогликоген. Под свободным понимается та часть гликогена, которая извлекается горячей водой или холодной трихлоруксусной кислотой, под связанным — часть, которая извлекается либо концентрированной щелочью, либо горячей трихлоруксусной кислотой. Для извлечения гликогена могут быть применены и иные экстрагирующие вещества. Нет основания также считать, что нельзя разделить гликоген тканей не на две, а на большее число фракций.

Несмотря на то, что свободному и связанному гликогену печени и других органов посвящено немало исследований, вопрос о физико-химических и физиологических особенностях двух видов его далек от своего разрешения. Прежде всего неясно, действительно ли связанный гликоген извлекается труднее, чем свободный, вследствие связи его с белками. Майер и Жанло (Meyer et Jeanloz, 1943), изучая гликоген анодонты, пришли к выводу, что часть его растворима в воде, часть нерастворима, хотя и та и другая не соединены с белками. Они усматривают при-



чину различной растворимости гликогена в особенностях его самого. Большинство авторов, однако, придерживается взгляда, что различие отдельных фракций гликогена обусловлено большей или меньшей связью его с белками. Но как толковать эту связь? Одни авторы полагают, что в основе этой связи лежит процесс адсорбции (Przylecki et al., 1927, 1928; Bancroft a. Bancroft, 1930), другие, наоборот, считают, что гликоген связан с белками химически (Wilstätter u. Rohdewald, 1934).

Е. Л. Розенфельд и Х. М. Равикович (Розенфельд, 1947, 1948, 1950, 1951; Розенфельд и Равикович, 1948), изучая соединение гликогена с миозином, показали, что при таком соединении смещается максимум поглощения в ультрафиолетовой части спектра. Декстрин, остающийся после частичного ферментативного расщепления гликогена, обладает меньшим сродством к миозину, чем целая молекула. Отсюда можно сделать вывод, что важную роль в соединении с белками имеют концевые ветви. Природа связи, однако, остается нераскрытой.

Что касается физиологической роли связанного и свободного гликогена, то и в этом отношении не существует никакого единства взглядов.

А. М. Брейтбург и его сотрудники, изучая скорость гликогенолиза в печени в различных условиях, пришли к выводу, что «интенсивность процессов расщепления гликогена в печеночной ткани находится в прямой зависимости, при прочих равных условиях, не от количества содержащегося в ней общего гликогена, а от количества свободной его фракции» (Брейтбург, 1941, стр. 716). Так, интенсивность гликогенолиза у молодых и зрелых животных различна (Брейтбург и др., 1940). Причина этого различия заключается, по их мнению, в неодинаковом соотношении между связанным и свободным гликогеном. По этой же причине, согласно А. М. Брейтбургу и А. Б. Либерман (1940), по-разному протекает гликогенолиз в печени у животных, получающих пищу, богатую и бедную углеводами.

Таким образом, по представлению А. М. Брейтбурга, свободный гликоген является в метаболическом отношении наиболее активным. Эти выводы подтверждаются работой Рассел и Блума (Russell a. Blum, 1955). Они находятся также в согласии с ранее установленным фактом большей доступности свободного гликогена действию фермента (Przylecki u. Filipoviz, 1934).

К прямо противоположным выводам пришли Стеттен и соавторы (Stetten et al., 1958). Применяя меченую глюкозу и изучая скорость обновления гликогена печени, они нашли, что наибольшей активностью обладает связанный гликоген. Они предполагают, что гликоген связан с белком фермента, с фосфоорилазой. Нельзя не привести также данных Е. Л. Розенфельда о том, что



связь гликогена с белками способствует ферментативному расщеплению его (Розенфельд, 1950). Луро и Мейер (Lureau et Meyer, 1958) пытались решить вопрос о том, какая фракция гликогена печени синтезируется первично, и кормили с этой целью животных меченой глюкозой. Они пришли к заключению, что обе фракции синтезируются самостоятельно.

Из приведенных данных мы видим, что вопрос о физиологической роли отдельных фракций гликогена далек от своего разрешения. И это справедливо не только в отношении гликогена печени, но и в отношении гликогена других органов: скелетных мышц, сердца, мозга, органов чувств (Waizer, 1939; Хайкина и Гончарова, 1954; Hejninger, 1957; Лейбсон, Вишиков и Желудкова, 1961, и др.).

### Источники гликогена в печени

Совершенно ясно, что печень, для того чтобы выполнять свою роль поставщика глюкозы, должна обладать достаточными запасами гликогена. Каким же образом создаются эти запасы? Является ли печень только складом, в котором резервируются в виде гликогена те углеводы, которые поступили в организм с пищей, или она создает гликоген из других источников? И в таком случае каковы эти источники?

Клод Бернар смотрел на печень как на истинную железу, образующую глюкозу из гликогена, а гликоген из каких-то других веществ, главным образом из белков. В том, что гликоген может быть образован из углеводов пищи, он уверен не был.

В последующие десятилетия, однако, были приведены серьезные доказательства того, что гликоген может быть образован из углеводов (Минх, 1900). С другой стороны, было доказано, что в белковой пище, которую Клод Бернар принимал за свободную от углеводов, они содержатся в виде гликопротеидов (Раву, 1894; Кравков, 1897). Это привело к другой крайности — к отрицанию роли жиров и белков в образовании гликогена. Так, Ифлюгер, подвергший этот вопрос тщательной проверке, считал маловероятным, что печень способна готовить гликоген из веществ, молекулы которых не имеют никакого с ним сходства; если бы это было так, пришлось бы, по его мнению, приписать печени «загадочные синтетические способности». В заключение он приходит к категорическому выводу, что бесспорным источником гликогена являются только углеводы и именно те, из которых образуются декстроза или левулеза, и что не существует никаких веских доказательств в пользу образования



гликогена из белков. Жиры, по мнению Пфлюгера, также не могут служить источником гликогена, так как глицерина, из которого гликоген может быть образован, в них сравнительно мало; «что же касается жирных кислот, то не существует никаких оснований для допущения, что они могут служить исходным веществом для образования сахара» (Pflüger, 1903, стр. 290).

За 50 с лишним лет, прошедших со времени опубликования Пфлюгером его классического труда о гликогене, накоплен огромный материал по затронутому им и, как казалось ему, разрешенному вопросу. Мы изложим только в самом кратком виде современное состояние вопроса.

В настоящее время не приходится сомневаться в том, что печень способна откладывать принятые с пищей углеводы в виде гликогена. Помимо данных о содержании гликогена в печени при различных видах питания, в пользу образования его из глюкозы говорит поглощение сахара печенью при высокой концентрации его в притекающей крови или перфузионной жидкости, доказанное опытами как на целом животном (Кочнева, 1934; Федоров и Намятышева, 1936; Генес, 1941, и др.), так и на изолированной печени (Staub, 1931; Брейтбург, 1940, и др.). Показано также, что содержание гликогена в изолированной печени в этих условиях увеличивается (Lundsgaard, 1936). Опыты с введением меченой глюкозы тоже являются бесспорным доказательством синтеза из нее гликогена (D. W. Stetten, 1957; Lurau-et Meyer, 1958, и др.).

В условиях нормального содержания глюкозы в крови она, по-видимому, не является источником гликогена печени. В этом случае содержание глюкозы в печени выше, чем в крови, и нет основания предполагать, что она поступает в направлении кровь → → печень (Appelboom et al., 1959). Кроме того, на основании термодинамических соображений эти же авторы пришли к выводу, что гексокиназная активность печени значительно ниже глюкозо-6-фосфатазной; это также способствует процессу выделения глюкозы из печени, а не поглощения ее.

Наряду с глюкозой фосфорилироваться, а затем превращаться в гликоген может также фруктоза. При этом, согласно Кори (Cori, 1941), в печеночных экстрактах образуется фруктозо-1-фосфат. Де Дюв (de Duve, 1945) высказывает предположение, что фруктозо-1-фосфат непосредственно переходит в глюкозо-1-фосфат, являющийся, как мы знаем, ближайшей ступенью при синтезе и распаде гликогена.

Не только глюкоза и фруктоза, но и продукты распада углеводов могут служить источником гликогена. Из таких веществ следует прежде всего назвать молочную и пировиноградную кислоты.



Увеличение содержания гликогена в печени за счет молочной кислоты, циркулирующей в крови, было особенно убедительно показано Кори и Кори (Cori a. Cori, 1928). Согласно этим авторам, в условиях усиленного образования в мышцах молочной кислоты концентрация гликогена в них, естественно, падает, концентрация же гликогена в печени соответственно увеличивается. Очевидно, гликоген мышц превращается в молочную кислоту, а последняя в печени в гликоген. Таким образом, мышечный гликоген через стадию молочной кислоты, поступающей в избытке в кровь, превращается в гликоген печени, а этот последний, превращаясь в глюкозу крови, вновь служит материалом для восстановления гликогена мышц (так называемый «цикл Кори»).

Каким образом из молочной кислоты образуется гликоген, не совсем ясно. Во всяком случае нельзя себе представить, что вещества проходят в обратном порядке через те же промежуточные реакции, которые они прошли от гликогена к молочной кислоте. Термодинамические расчеты показывают, что некоторые из этих промежуточных реакций необратимы и в этих участках должны существовать обходные пути (Krebs, 1954).

Наряду с моносахаридами и продуктами распада углеводов для образования гликогена в печени служат белки и жиры.

В том, что белки являются источником образования гликогена, сомнений в литературе в настоящее время не высказывается. Мнения расходятся лишь в том, какие именно аминокислоты могут быть превращены в гликоген и каким именно образом. А. В. Палладин в своем учебнике (1946) перечисляет двенадцать аминокислот, которые могут превращаться в гликоген. Де Дюв (de Duve, 1945) в своей монографии приводит только восемь. Если судить по сводке, которую составили на основании имеющейся литературы Соскин и Левин (Soskin a. Levine, 1946), семнадцать аминокислот могут в определенных экспериментальных условиях превращаться в гликоген, но только относительно четырех можно утверждать, что все экспериментальные приемы, использованные различными авторами, привели к положительным результатам. Эти четыре аминокислоты следующие: аланин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и пролин.

Каким образом аминокислоты превращаются в гликоген, тоже неясно. Только относительно трех из названных здесь аминокислот большинство авторов сходится в том, что они после дезаминирования превращаются в пировиноградную кислоту и тем самым включаются в цепь превращений, которые в конце концов приводят их к гликогену. Пировиноградная кислота, таким образом, играет роль промежуточного звена не только в интермедиарном обмене углеводов, но она является и соединительным звеном, связывающим обмен углеводов и белков, а также, как мы сейчас



увидим, и жиров. Это перекресток, на котором сходятся пути превращений важнейших пищевых веществ.

Для синтеза гликогена служат не только те аминокислоты, которые поступают в печень с кровью, но, по-видимому, и белки самой печени. Известно, что при голодании в первую очередь, и при этом больше всего, теряет в своем весе печень. Так, в одной из работ было показано, что за семь дней голодания печень теряет 40% своего белкового состава, почки — 20%, мышцы — 8%, а мозг — 5% (Addis, Roo a. Lew, 1936).

Вопрос о превращении жиров в углеводы долгое время служил предметом страстных споров, да и теперь этот вопрос еще не может считаться окончательно разрешенным. Правда, как было указано выше, обнаруживается только возможность образования углеводов из одной составной части жира — жирных кислот; образование же их из глицерина никем сомнению не подвергается. Согласно также ученые в возможности образования углеводов из жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов; спорной является лишь возможность превращения в углеводы жирных кислот с четным числом углеродных атомов, которые в процессе распада дают начало кетоновым телам. Но дело в том, что именно они и входят в состав жиров животного организма. Таким образом, вопрос сводится к тому, могут ли эти кетогенные кислоты превращаться также в углеводы и если могут, каким образом это происходит.

В последние три десятилетия накоплено много фактов, которые склоняют мысль к положительному решению этого вопроса.

О отрицание возможности превращения жиров в углеводы в прежние годы покоилось в большей мере на наблюдениях над диабетиками и опытах на панкреатомированных животных. При введении им жиров не удавалось наблюдать выделения добавочного количества глюкозы с мочой. Коэффициент  $D : N$ , т. е. отношение количества выделенной голодным диабетическим организмом глюкозы к количеству выделенного азота, считался постоянным. Отмечался низкий дыхательный коэффициент ( $RQ$ ) у людей и животных, страдающих диабетом.

Однако убедительность всех доводов, которые покоились на изучении диабетического организма, была сильно поколеблена печатными выступлениями Гельмуйдена (Geelmuyden, 1923) и Маклиода (Macleod, 1926), а в последующие годы трудами Соскина и его сотрудников (Soskin, 1941; Soskin a. Levine, 1946) и С. Г. Гелеса (1944).

Наряду с этим в литературе появился целый ряд экспериментальных сообщений, в которых авторы также пришли к положительному решению вопроса о превращении жирных кислот в углеводы. Особенно убедительными являются опыты на изолированной



печени. Так, Бликсенкрон-Маллер (Blixenkron-Møller, 1938) определял в изолированной печени содержание гликогена и жировых веществ, а в притекающей и оттекающей перфузионной жидкости — концентрацию глюкозы, молочной кислоты, ацетоновых тел, мочевины, кислорода и углекислоты. Вводя в перфузионную жидкость масляную кислоту и производя, на основании полученных им данных, соответствующие расчеты, он обнаружил, что 20% введенной масляной кислоты превратилось в ацетоновые тела, а 80% — в глюкозу.

К аналогичным выводам пришел и Геллер (Heller, 1936), применивший в своих опытах методику ангиостомии Е. С. Лондона. Произведя все необходимые расчеты, он пришел к выводу, что выделенная печенью глюкоза превосходит по количеству глюкозу, которая могла бы образоваться из гликогена печени, белков, молочной кислоты и глицерина.

Можно было бы привести и другие опыты, говорящие в пользу образования в печени углеводов из жирных кислот, но и приведенных достаточно, чтобы получить представление о состоянии вопроса. Взгляд, что жирные кислоты, которые считались только кетогенными, могут давать начало углеводам, берет теперь верх над противоположным. И все же еще сравнительно недавно раздавались скептические голоса, не считавшие вопрос разрешенным. Так, Дойэлл и Морхауз (Deuel a. Morehouse, 1946) в обстоятельной сводке, посвященной этому вопросу, взвесив все доводы за и против превращения жиров в углеводы, приходят к выводу, что возможность такого превращения не может считаться доказанной. Они выражают надежду, что «новые методы изучения вопроса, такие, например, как применение изотопов углерода, внесут дальнейшую ясность во взаимоотношения углеводов и жиров» (стр. 145).

Такие опыты и были в последующие годы сделаны. Сначала было показано, что меченый углерод может быть обнаружен в гликогене печени, если ввести его в организм в составе жирных кислот с короткими цепями (уксусной, пропионовой, масляной, валериановой) (Lorber et al., 1950), а затем было установлено, что изотоп углерода может быть найден в глюкозе мочи диабетических животных, если ввести его в организм в составе пальмитата (Abraham et al., 1952).

Если, таким образом, вместе с большинством авторов считать превращение жиров в углеводы доказанным, то неизбежно возникает другой вопрос — каким образом это превращение совершается. По этому поводу высказываются разные соображения, углубляться в которые мы здесь не будем. Укажем только, что одним из предположений является промежуточное образование кетоновых тел. Такое предположение многое разъяснило бы во



взаимоотношениях между жировым обменом и углеводным, в частности, объяснило бы, почему во всех случаях, когда можно предполагать усиленное образование углеводов из жира, в крови появляется большое количество кетоповых тел (Geelmuyden, 1923, 1930, 1931; Macleod, 1926; Haarmann и Schroeder, 1938, и др.).

По вопросу о взаимоотношениях между углеводным и жировым обменом значительный интерес представляют труды С. М. Лейтеса и его сотрудников (Лейтес, 1937, 1940; Лейтес, Одинов и Гольбер, 1940; Лейтес, Гольбер и Одинов, 1940).

Каковы бы, однако, ни были предположения о путях преобразования жиров в углеводы, все согласны в том, что пути эти, так или иначе, приводят к пировиноградной кислоте, которая и служит для построения углеводов.

Мы видим, таким образом, что печень может образовать гликоген из самых различных источников.

Нет, однако, оснований полагать, что все перечисленные здесь вещества должны обязательно превратиться в резервное вещество — гликоген, прежде чем поступить в кровь в виде глюкозы. Они могут при известных обстоятельствах превращаться непосредственно в глюкозу. Это станет ясно из схемы, которой мы завершим нашу главу о гликогенной функции печени.

Как мы убедились, в этой функции, направленной в конечном счете к удовлетворению запросов организма в глюкозе, следует различать отдельные стороны единого физиологического процесса. А именно, мы должны различать: образование глюкозы из гликогена; образование гликогена из глюкозы; образование углеводов из молочной кислоты и других продуктов их распада; образование углеводов из неуглеводов; отложение образованных тем или иным образом углеводов в печени в виде гликогена.

Эти частичные процессы могут быть изображены в виде прилагаемой схемы (рис. 7).

Как видно, к образованию глюкозы приводят четыре пути; на схеме соответствующая массивная стрелка составлена из четырех ординарных стрелок (1, 3, 4, 5). Образование глюкозы за счет гликогена, т. е. путь, обозначенный стрелкой 1, мы обозначаем как «гликогенолиз». На схеме указан только гликогенолиз, осуществляемый через фосфоролиз, т. е. через образование глюкозомонофосфата; в действительности возможен и другой — амилитический путь. Если при распаде гликогена происходит образование не глюкозы, а молочной кислоты, то следует говорить о «гликолизе» (стрелка 6). Гликолиз, таким образом, может осуществляться за счет как глюкозы, так и гликогена. Образование углеводов из неуглеводов мы будем называть «гликонеогенезом». Этот процесс обозначен на схеме стрелками 4 и 5. Некоторые авторы включают сюда и образование углеводов из молочной кислоты. Этот про-

Гликоген  
и не  
углевод  
углевод  
эти  
Бернар  
Самое слов  
ворит об  
ние глико  
обозначен  
кой 2.  
Образ  
блого исто  
могут бы  
ны в кро  
зы, либо  
чени в  
вещества  
зависит  
потребно  
данный  
и каков  
чени от  
ген. Ес  
козы ме  
не буде  
деления  
она буд  
поступ  
чень и  
всяком  
в виде  
гликог  
образны  
которые  
пектиче  
«студне  
отложен  
ложен  
когенос  
моздок.  
объедин  
Не с  
в печен  
даже оч  
ния ж



цесс мы не включаем в гликонеогенез, а обозначаем как ресинтез углеводов (стрелка 3). Многие обозначают процесс образования углеводов из неуглеводов термином «гликогенез». Такое употребление этого термина мы считаем неправильным. Под гликогенезом Бернар понимал образование выделяющегося в кровь сахара. Само слово «гликоген» говорит об этом. Образование гликогена из глюкозы обозначено на схеме стрелкой 2.

Образовавшиеся из любого источника углеводы могут быть либо выделены в кровь в виде глюкозы, либо отложены в печени в виде резервного вещества — гликогена. Все зависит от того, какова потребность организма в данный момент в глюкозе и какова способность печени откладывать гликоген. Если в крови глюкозы много, то не только не будет происходить выделения ее в кровь, но она будет, как мы видели, поступать из крови в печень и откладываться, во всяком случае частично, в виде гликогена. Так как гликоген имеет студнеобразный характер, то некоторые авторы обозначают процесс отложения его как «гликопектический» («пектос» по-гречески значит «свернувшийся», «студнеобразный»). Мы также будем под «гликопексией» понимать отложение гликогена, независимо от того, какой путь к этому отложению привел. Мы предпочитаем этот термин другому, — «гликогеносинтез» — только потому, что последний слишком громоздок. На схеме синтез гликогена обозначен массивной стрелкой 2, 3, 4, 5.

Не следует думать, что вся глюкоза, поступающая из крови в печень, обязательно откладывается в виде гликогена. Часть ее, и даже очень значительная, может служить источником образования жиров. Так Стеттен и Боксер (Stetten а. Boxer, 1944),

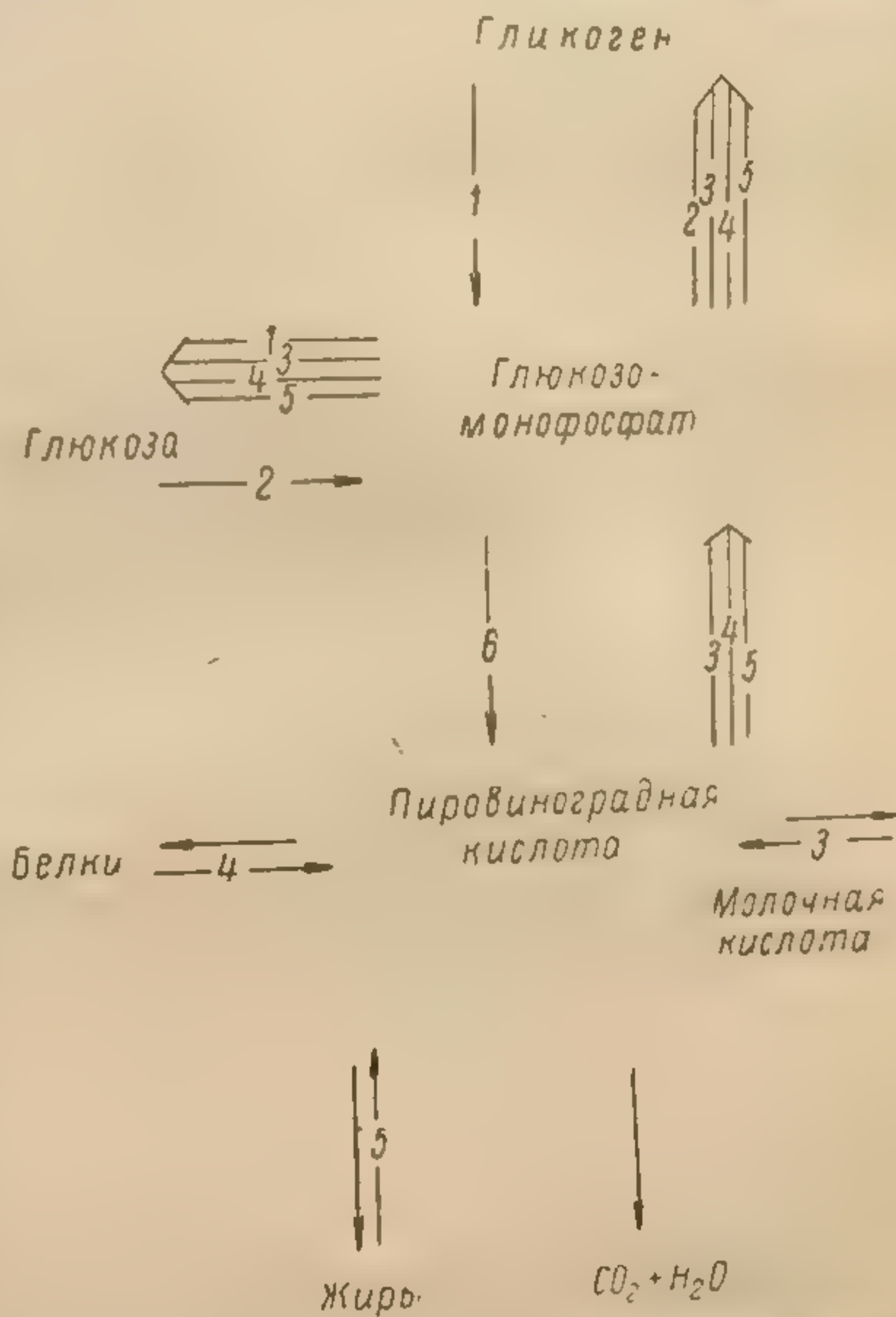


Рис. 7. Схема образования и распада гликогена в печени.



■  
пользуясь методом изотопов, смогли обнаружить только 3% введенной в кровь глюкозы в виде гликогена. Большая часть ее оказалась превращенной в жиры.

Интенсивность каждого из названных только что частичных процессов зависит от многих факторов. Поэтому в каждый данный момент в зависимости от конкретных условий соотношение этих процессов будет различно. Мы можем себе представить, например, усиленный гликонеогенез без одновременной гликопексии, если условия для последнего процесса будут складываться неблагоприятно. Таким условием, например, является большое скопление жира. Антагонистические отношения между гликогеном и жиром в печени были давно отмечены Розенфельдом (Rosentfeld, 1902, 1903) и впоследствии подтверждены другими авторами.

Каждый из перечисленных выше процессов зависит от определенных, именно для него существенных факторов — активности соответствующих ферментов, наличия коферментов, условий среды и т. д., которые в свою очередь подвержены регулирующему влиянию нервной и эндокринной системы. Понятно поэтому, насколько нелегко подчас разобраться во влиянии того или иного агента на весь процесс в целом, — идет ли речь об эффекте медиатора вегетативной нервной системы, гормона или лекарственного вещества, — если предварительно не выяснено, в чем заключается влияние этого агента на парциальные процессы, из которых складывается сложная сахарообразовательная функция печени.

---

УЧАСТИЕ

«Сахарный у

Начало в  
в крови было  
вмешавшим в  
Сущность оп  
долговатого  
щих нервов  
ступает гли  
дерикания с  
в печени. С  
щества био  
(Bernard,  
способност  
процессы  
учения о  
Мы не  
тивах, пр  
замечател  
его продс  
об этом  
посвящен  
основные  
«сахарно  
Как  
усматри  
под влия  
звана л  
нием ва  
Bernard



## Глава IV

### УЧАСТИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ГЛИКЕМИИ

#### «Сахарный укол» Клода Бернара и влияние продолговатого мозга на содержание сахара в крови

Начало изучения нервной регуляции содержания сахара в крови было положено знаменитым экспериментом Клода Бернара, вошедшим в историю физиологии под названием «сахарного укола». Сущность опыта сводится к тому, что при уколе в участок продолговатого мозга, ограниченный снизу местом начала блуждающих нервов, а сверху местом выхода акустических нервов, наступает гликозурия (рис. 8). В основе ее лежит увеличение содержания сахара в крови вследствие усиленного образования его в печени. Опыт этот был продемонстрирован Бернаром членам Общества биологии в Париже сначала на кролике, а затем на собаке (Bernard, 1849). Этим экспериментом была впервые доказана способность головного мозга оказывать влияние на химические процессы в организме и был заложен фундамент современного учения о нервной регуляции обмена веществ.

Мы не имеем возможности подробно останавливаться на мотивах, приведших выдающегося французского физиолога к его замечательному открытию, а также на дальнейшем изучении им и его продолжателями обнаруженного факта. Подробные сведения об этом могут быть почерпнуты в нашем историческом очерке, посвященном данной теме (Лейбсон, 1957). Здесь мы наметим лишь основные вехи в развитии взглядов на физиологическую природу «сахарного укола».

Как сам Бернар, так и непосредственные его продолжатели усматривали причину усиленного образования сахара в печени под влиянием «укола» в ее гиперемии. Спор шел лишь о том, вызвана ли гиперемия параличом вазоконстрикторов или возбуждением вазодилататоров (Eckhard, 1869; Цион и Алядов, 1871; Bernard, 1877).



В последней четверти XIX в. стали накапливаться данные, свидетельствовавшие о существовании специальных гликосекреторных нервов печени, аналогично секреторным нервам других желез (Morat et Dufourt, 1894; Cavazzani, 1894; Macleod a. Ruh, 1908, и др.). Хотя наличие таких нервов не нашло всеобщего признания (Wertheimer a. Battez, 1910), все же мысль, что усиленное сахарообразование в печени под влиянием «укола» вызвано их возбуждением, не могла не встретить сочувствия.

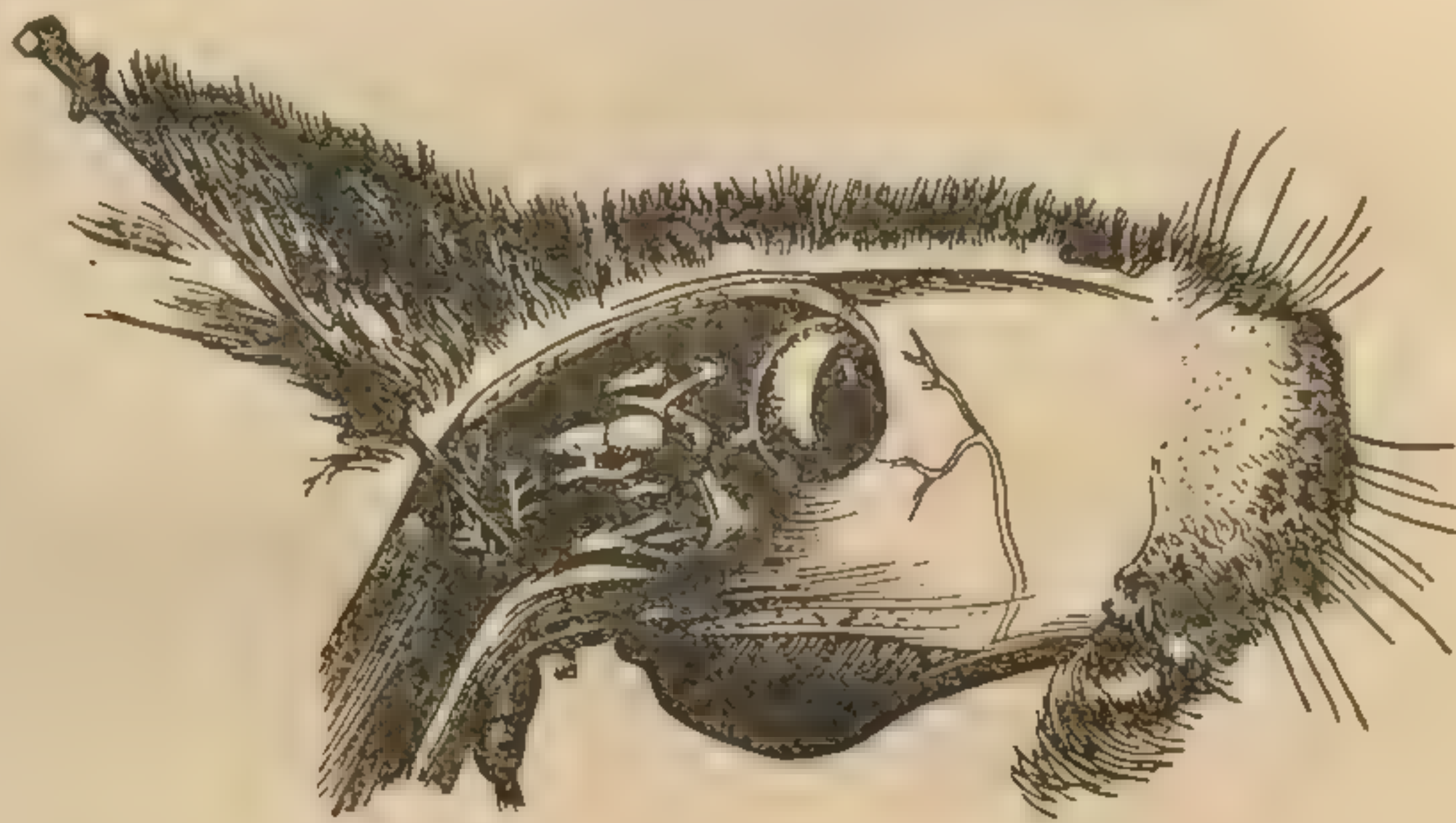


Рис. 8. Укол в продолговатый мозг. (Bernard, 1877).

В начале XX в. причину гипергликемии в результате «укола» стали усматривать в усилении деятельности мозгового слоя надпочечников. В пользу такого толкования эффекта «укола» приводилось четыре веских довода. Во-первых, введение животному адреналина вызывает гликозурию, весьма напоминающую ту, которая развивается при «сахарном уколе» (Blum, 1901). Во-вторых, удаление надпочечников предотвращает гликозурию после «сахарного укола» (Mayer, 1906; Ландау, 1907). В-третьих, укол в дно четвертого желудочка сопровождается явным усилением деятельности надпочечников (Waterman a. Smit, 1908; Kahn, 1912; Carrasco-Formiguera, 1922). И, наконец, в-четвертых, достаточно сохранения первой связи между мозгом и одним из надпочечников — при перерезке всех ветвей чревного нерва, идущих к другим органам, в том числе и к печени, — чтобы «сахарный укол» был эффективен (Jarisch, 1914). В основном все эти доводы после многочисленных проверок были приняты физиологами с той поправкой, что эффект укола может быть вызван и у адреналэктомированных животных, хотя и в более слабой степени (Freund u. Marchand, 1914; Stewart a. Rogoff, 1918; Catán et al., 1921; Donhofer a. Macleod, 1932).



Таким образом, в настоящее время можно считать общепризнанным, что гипергликемия, вызванная «сахарным уколом», а также другими хирургическими воздействиями на продолговатый мозг, осуществляется при участии надпочечников. Накопление адреналина в крови приводит к усилению гликогенолиза и, как следствие, к гипергликемии и гликозурии. Такое толкование феномена, открытого Бернаром, не исключает того, что импульсы, возникшие в продолговатом мозгу, достигают печени и непосредственно нервным путем. Нельзя исключить также возможности того, что к секреторному эффекту адреналина и прямых нервных стимулов примешивается и сосудистый эффект. Однако той исключительной роли, которая приписывалась ему Бернаром и его непосредственными продолжателями, вазомоторный эффект несомненно не играет.

Раскрытием физиологического механизма, при помощи которого осуществляется эффект «укола», был разрешен и другой вопрос, который долгое время занимал умы ученых: о нервных путях, по которым импульсы, возникшие в продолговатом мозгу, достигают эффекторных органов. Уже Бернару и его ближайшим продолжателям (Eckhard, 1869, и др.) было известно, что перерезка чревных нервов предотвращает последствия «укола». Однако строение вегетативной нервной системы представлялось в то время слишком запутанным, чтобы можно было понять, каким образом нервный стимул прокладывает себе путь от продолговатого мозга к чревным нервам. Выяснению этого пути были посвящены многочисленные исследования во второй половине XIX и начале XX в. (Schiff, 1859; Pavy, 1860; Eckhard, 1869; Цион и Алядов, 1871; Laffont, 1880; Wertheimer et Battez, 1910). Но только после того, как физиологами была внесена ясность в строение вегетативной нервной системы (Langley, 1900) и уточнена вазомоторная иннервация печени (Удинцев, 1912), после того, как было доказано, что чревные нервы являются секреторными нервами надпочечников (Чебоксаров, 1909, 1912), и установлена тесная связь между действием адреналина и влиянием симпатических нервов (Саллон, 1927), только после всего этого стало очевидным, что симпатическая нервная система играет в осуществлении «сахарного укола» ведущую роль.

Об участии симпатической нервной системы в регуляции гликемии речь пойдет еще в дальнейшем. Сейчас нам необходимо остановиться на не менее важном вопросе — о центральном аппарате продолговатого мозга, ответственном за эффект «укола». Долгое время вообще этот вопрос не подвергался тщательному экспериментальному изучению. Только в 20-х годах текущего столетия на него было обращено заслуженное внимание со стороны физиологов и нейробиологов. Первой серьезной попыткой



экспериментального разрешения его является работа Бругша, Дрезеля и Леви (Brugsch et al., 1920). Авторы поставили перед собой задачу выяснить, какие именно первые элементы оказываются затронутыми, когда укол в дно четвертого желудочка вызывает повышение содержания сахара в крови, а также другие сдвиги в составе крови. На основании гистологических находок прежних авторов и собственного гистологического изучения ядер блуждающего нерва после удаления шейных симпатических узлов Бругш, Дрезель и Леви пришли к заключению, что одно из ядер, а именно его дорзальное ядро, дает начало не только волокнам этого нерва, но и симпатическим волокнам и, по существу, является смешанным ядром. Эта группа симпатических клеток и приходит в возбужденное состояние при «уколе».

В следующей работе те же авторы (Brugsch et al., 1921) сообщили, что иногда укол в дно четвертого желудочка ведет не к повышению, а к понижению содержания сахара в крови. В таких случаях, полагают авторы, затронутыми оказываются парасимпатические клетки дорзального ядра. На гистологических препаратах при гипогликемии захваченной повреждением оказалась передняя часть ядра, при гипергликемии же — задняя часть ядра, т. е. та, из которой берут начало симпатические волокна. Удаление поджелудочной железы, по этим авторам, влечет за собой повреждение парасимпатических клеток.

Подобный взгляд встретил серьезные возражения со стороны других авторов, изучавших морфологию дорзального ядра в различных экспериментальных условиях (Hess u. Pollak, 1926; Швабауэр, 1927а, 1927б; Spiegel, 1928; Швабауэр и Стриганова, 1929; Hiller u. Grinker, 1929; Gagel, 1931).

Не менее вескими являются возражения против этой гипотезы, основанные на сопоставлении локализации «укола» и физиологического эффекта. Согласно Хиллеру и Таппенбауму (Hiller a. Таппенбаум, 1929), повреждение «уколом» дорзального вагусного ядра ведет лишь к слабо выраженному повышению содержания сахара в крови. Значительно более выраженным оказывается повышение, если укол приходится на ядро VIII нерва. Особенно отчетлив подъем, когда повреждением задета мозжечковая часть этого нерва, т. е. ядро Бехтерева и те волокна, которые направляются к этому ядру из вестибулярной области. Как оказалось, раздражение и мозжечка, и периферического вестибуляторного прибора также вызывает подъем сахара в крови. Однако регуляция содержания сахара в крови не является, согласно этим авторам, специфической функцией ядер вестибулярного нерва; гипергликемия является следствием раздражения этих нервов, так же как и болевых.



В следующей работе Хиллер (Hiller, 1930), останавливаясь на факте, обнаруженном еще Бернардом, что раздражение центрального конца блуждающего нерва ведет к гипергликемии, вновь приходит к выводу, что никакого «сахарного центра» в области продолговатого мозга не имеется, а причина повышения содержания сахара в крови при «уколе» лежит в раздражении центростремительных нервов, в частности волокон блуждающего нерва.

Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова и М. Н. Каллиникова (1932) также высказываются против какой-либо ограниченной локализации «укола», при которой наблюдается повышение содержания сахара в крови. По их данным, гипергликемия и другие сопровождающие ее изменения в крови могут быть получены из самых различных точек, расположенных в области ромбовидной ямки. Эти авторы полагают, что эффект «укола» обусловлен раздражением каких-либо элементов симпатической нервной системы, расположенных здесь. Раздражаются ли при этом какие-то скопления клеток или проходящие здесь первичные волокна, этот вопрос авторы оставляют открытым.

К сходному заключению пришли на основании своих опытов М. Кахан и Т. Кахан (M. Cahane et T. Cahane, 1936). Они также считают, что нельзя точно локализовать участок мозга, откуда идут импульсы, вызывающие при уколе гипергликемию. Содержание сахара в крови повышается, согласно этим авторам, вследствие раздражения центробежных путей, проходящих в этой области.

К менее скептическим выводам о локализации и во всяком случае о существовании особого центрального аппарата в продолговатом мозгу, оказывающего влияние на содержание сахара в крови, пришли авторы, пользовавшиеся для воздействия на центральную нервную систему не уколom, а другими способами.

Так, Брукс (Brooks, 1931) вызывал гипергликемию рефлекторным путем, раздражая n. brachialis. Он считал этот способ воздействия более физиологическим, чем «укол». В то же время полученные при его помощи выводы могут быть, по его мнению, перенесены на гипергликемию, вызванную «уколом». Удаляя различные части мозга, он обнаружил, что разрез продолговатого мозга, проведенный дорзально 1 или 2 мм впереди от места соединения мозжечка с ножками мозга, а вентрально по переднему краю варолиева моста, не устраняет рефлекторной гипергликемии; разрез же, проведенный несколькими миллиметрами каудальнее от указанного места, почти полностью уничтожает это явление. Автор заключил, что на дне IV желудочка, сразу же казади от середины ножек моста и совсем близко от вазомоторного центра, имеется нервный механизм, ответственный за рефлекторный подъем сахара в крови в результате раздражения афферентных нервов. Автор подчеркивает, что центр этот не идентичен с центром, по-



сылающим импульсы к надпочечникам, который, согласно Кеннону и Раппорту (Cannon a. Rapport, 1921), расположен несколько краниальнее. Подъем содержания сахара в крови в своих опытах Брукс объясняет непосредственно рефлекторным воздействием на печень, хотя «выяснение этого вопроса нуждается в дальнейшем экспериментальном анализе».

Близкие результаты были получены Р. Лимом и его сотрудниками (Lim, 1938), хотя они и не дают такой точной локализации участка продолговатого мозга, ответственного за рефлекторную гипергликемию. Они рассматривают повышение содержания сахара в крови лишь как одно из проявлений симпатической реакции. Следовательно, по их мнению, в продолговатом мозгу расположен один из центров симпатической нервной системы.

Донхоффер и Маклюд (Donhoffer a. Macleod, 1932) воспользовались децеребрацией как приемом, вызывающим повышение содержания сахара в крови. По их мнению, гипергликемию вызывает раздражение нервных клеток *tegmenti*.

Голобут и Гоффман (Holobut et Hoffmann, 1933) применяли для раздражения продолговатого мозга постоянный ток, причем на обнаженный продолговатый мозг накладывался неполяризующийся электрод Дю Буа Реймона, индифферентный же электрод накладывался на спину. Оказалось, что катод понижал содержание сахара в крови, а анод повышал.

К интересным результатам пришла в своей работе М. С. Гаевская (1946). Она изучала регуляцию углеводного обмена у собак, возвращенных к жизни после смертельной кровопотери. Оживление производилось по методу Неговского, через 3—7 мин. после наступления «клинической смерти». Содержание сахара в крови оказывалось увеличенным, как только собаки начинали самостоятельно дышать. Через 3—4 часа сахар приходил к норме. Гипергликемия в момент оживления происходила очень стремительно, на протяжении 30 сек., и достигала максимума на протяжении 2 мин. Автор объясняет это стремительное повышение уровня гликемии и совпадение этого повышения с моментом наступления самостоятельного дыхания возбуждением соответствующих бульбарных центров.

К аналогичному выводу пришел и И. Р. Петров на основании опытов, выполненных им и его сотрудниками. При восстановлении бульбарных центров после анемизации мозга содержание сахара в крови резко повышалось. Затем, по мере восстановления выше расположенных отделов мозга, это содержание снижалось. Но когда в состоянии животного вновь наступало ухудшение и появлялись признаки возбуждения бульбарных центров, уровень гликемии вновь нарастал. Все это дает Петрову основание признать, что «важное значение в регуляции уровня сахара крови

...мозга  
Мы видим  
...сахара  
...душни  
...прие  
...более  
...прие  
...рез  
...гру  
...цеп  
...мозг  
...гликем  
...раздра  
...говоря  
...жных.

Некоторые  
в регуляци  
функцию о  
(White a. S

Однако  
тицизма, ес  
ральную ре  
«Укол» не  
ваемого во  
путем разд  
стремитель  
ные, в осо  
хоффера и  
гих автор  
за клеточн  
гуляции с  
противореч  
ных цент

Открыт  
дователей,  
желудочка  
ному возд  
цессы обм  
senthal, 18  
на то, что



принадлежит функциональному состоянию образований продолговатого мозга» (Петров, 1949, стр. 174).

Мы видим, таким образом, что по вопросу о центральном аппарате продолговатого мозга, оказывающем влияние на содержание сахара в крови, мнения различных авторов далеко не единодушны. Даже те ученые, которые пользовались одним и тем же приемом — уколом, пришли к различным заключениям. Тем более расходятся выводы, полученные при использовании других приемов. В итоге одни связывают гипергликемический эффект с резко очерченной группой нервных клеток, другие предпочитают грубо определить границы, внутри которых расположен искомый центр, третьи вообще отрицают существование в продолговатом мозгу каких-либо центральных образований, регулирующих гликемию, а рассматривают эффект воздействия как результат раздражения проходящих здесь путей, причем опять-таки одни говорят о центростремительных путях, другие — о центробежных.

Некоторые авторы вообще отрицают роль продолговатого мозга в регуляции углеводного обмена на том основании, что такую функцию осуществляют более высоко расположенные центры (White a. Smithwick, 1945).

Однако мы не видим серьезных оснований для такого скептицизма, если вообще с правильных позиций рассматривать центральную регуляцию обмена веществ, о чем речь будет впереди. «Укол» не является адекватным методом для решения рассматриваемого вопроса, так как он действительно может вызвать эффект путем раздражения соответствующих центробежных или центростремительных нервных путей. Но имеющиеся в литературе данные, в особенности результаты исследований Брукса, Лима, Донхоффера и Маклинда, М. С. Гаевской, И. Р. Петрова и ряда других авторов, дают достаточно веские основания для признания за клеточными образованиями продолговатого мозга участия в регуляции содержания сахара в крови. И это не стоит ни в каком противоречии с фактом существования более высоко расположенных центральных нервных механизмов регуляции гликемии.

### Гипоталамическая область

Открытие Клода Бернара надолго приковало внимание исследователей, и экспериментаторов, и клиницистов, к области IV желудочка как к единственному участку головного мозга, способному воздействовать на вегетативные процессы вообще и процессы обмена веществ в частности. Даже когда Розенталь (Rosenthal, 1870) и Бернгард (Bernhardt, 1881) обратили внимание на то, что выделение сахара мочой наблюдается часто при опухо-



лях гипофиза, они все же предположили, что причина заключается в каком-то влиянии на мозговую ткань, окружающую IV желудочек.

Впервые Лёб (Loeb) в 1884 г. отчетливо высказал мнение, что гипоталамическая область мозга так или иначе принимает участие в управлении обменом веществ. Однако в пользу этого взгляда он мог привести лишь косвенные доводы, и через 14 лет, возвращаясь к этому вопросу, сам признал, что его предположения, будто диабет может быть вызван давлением на соседние участки мозга со стороны увеличенного гипофиза, «имеет пока лишь цену гипотезы, хотя и весьма вероятной». Он выразил надежду, что аналогично центру терморегуляции вскоре в сером бугре будет экспериментально обнаружен «диабетический центр» (Loeb, 1898).

Ждать, однако, пришлось довольно долго. Лишь в 1912 г. Ашнером (Aschner, 1912) была опубликована фундаментальная работа, в которой он показал, что в результате повреждения серого бугра может наступить гликозурия. Ашнер рассматривает свои опыты как подтверждение гипотезы Лёба о наличии в прилежащей к гипофизу области мозга «сахарного центра».

За важную роль промежуточного мозга в регуляции углеводного обмена решительно высказывался и Лешке (Leschke, 1920). Помимо соображений, основанных на работах других авторов, Лешке приводит в качестве доказательства найденные им при диабете гистологические изменения в промежуточном мозгу (между *corpora mamillaria* и *infundibulum*), а именно многочисленные кистовидные щели, наиболее крупные из которых видны невооруженным глазом. «Естественно, — пишет Лешке, — что изменения в промежуточном мозгу будут встречаться при диабете лишь в ограниченном числе случаев, так как промежуточный мозг лишь одна, хотя и особенно важная, станция симпатической нервной системы» (Leschke, 1920, стр. 961).

Следует иметь в виду, что к этому времени уже появилось первое сообщение Карплюса и Крейдля из их серии «*Gehirn und Sympathicus*» (Karplus u. Kreidl, 1909), а также Изеншмидта и Креля, подтвердивших прежние данные об участии серого бугра в терморегуляции (Isenschmidt u. Krehl, 1912).

Исследования Ашнера и Лешке были лишь первыми шагами на пути выяснения роли промежуточного мозга в регуляции углеводного обмена. Дальнейшее изучение имело целью, во-первых, окончательно убедиться в этой роли, в чем, принимая во внимание интимную близость гипофиза, все же выражалось сомнение; во-вторых, перед учеными возник тот же вопрос, который мы рассмотрели при описании гликорегуляторной функции продолговатого мозга: с какими именно морфологическими образованиями подбугровой области эта функция связана.



Из работ более общего характера необходимо прежде всего упомянуть о ряде исследований, вышедших из школы А. А. Богомольца. Сюда относятся работы Н. В. Миртовского (1926), А. К. Пикката (1927) и Б. Я. Швабауэра (1927б). Авторы пришли к выводу, что эффект повреждения серого бугра существенно отличается от изменений в углеводном обмене, вызванных нарушением функции гипофиза. Промежуточному мозгу, по их мнению, следует приписать самостоятельную роль в регуляции углеводного обмена. К аналогичному выводу пришли также Закс и Макдональд (Sachs a. Macdonald, 1925), хотя их данные и не производят убедительного впечатления.

Весьма обстоятельно вопрос был изучен в серии исследований, выполненных Келлером и др. Было показано, что при раздражении мозга в подбугровой области наблюдается отчетливое повышение содержания сахара в крови (Himwich a. Keller, 1930); при повреждении же этой области мозга может возникать гипогликемия, аналогичная той, которая наблюдается у гипофизэктомированных животных (D'Amour a. Keller, 1933). Выраженную гипергликемию удается констатировать нечасто, незначительная может быть обнаружена во многих случаях (Keller a. Noble, 1935). Чувствительность к инсулину оказалась у оперированных собак выше нормальной (Keller, 1939).

Кахан (Cahane, 1937) повреждал гипоталамус термокаутером через небо и нашел после этого содержание сахара в крови повышенным. Г. Г. Русишвили и Ц. Л. Янковская (1946), изучая содержание сахара в крови у собак, у которых была разрушена гипоталамическая область мозга, обнаружили непосредственно вслед за операцией уменьшение содержания сахара в крови. Реакция на сахарную нагрузку протекала у двух из трех собак нормально, а именно, повышение содержания сахара в крови после нагрузки запаздывало.

И. Р. Петров и его сотрудники (Петров, 1949) в опытах над оживленными животными наблюдали, что в период, соответствующий восстановлению функций промежуточного мозга, содержание сахара в крови, хотя и заметно снижалось (стр. 132), но все же оставалось выше нормального. Они заключают, что эти данные могут служить известным подтверждением роли промежуточного мозга в регуляции содержания сахара в крови.

Излагая вопрос об участии гипоталамической области в регуляции содержания сахара в крови, нельзя не упомянуть о связи, которая существует между регуляцией углеводного обмена и терморегуляцией. Как известно, укол в серый бугор вызывает повышение температуры тела. Этот факт был впервые установлен Оттом (Ott, 1891), а затем подробно изучен Изеншмидтом и Крелем (Isenschmidt u. Krehl, 1912). Возникает вопрос, отражается ли



«тепловой укол» каким-либо образом на содержании сахара в крови. Сенатор (Senator, 1909) во всех случаях положительного температурного эффекта укола в серый бугор наблюдал повышение уровня гликемии на 8—30%. Однако, по мнению Сенатора, гипергликемия вызвана в его опытах не непосредственным влиянием первых центров на углеводный обмен, а подъемом температуры. Факт повышения содержания сахара в крови в результате «теплого укола» был подтвержден и другими авторами. Некоторые, однако, пришли к отрицательным выводам (Morita и. Naito, 1922).

Согласно нашим собственным наблюдениям, сделанным в 20-х годах, «тепловой укол», как правило, вызывает наряду с температурным и гипергликемический эффект. Содержание сахара в крови определялось у кошек, которые были использованы Л. А. Орбели и А. В. Тонких (1928) для изучения роли симпатической нервной системы в повышении температуры тела после «теплого укола». Влияние «теплого укола» на содержание сахара в крови изучалось в нашей лаборатории Л. И. Резниковой. В отличие от предыдущих исследователей она производила наблюдения не только в течение первых дней после «теплого укола», но и в последующие дни и недели. Оказалось, что и термический эффект, и гипергликемический могут быть разделены на две фазы. В первой фазе имеет место крутой подъем и температуры, и содержания сахара в крови. Затем оба эти показателя уменьшаются, не достигая, однако, исходного уровня, и лишь через много дней возвращаются к норме. Хотя в опытах Л. И. Резниковой повышение содержания сахара в крови наблюдалось в тех случаях, когда укол был эффективен в температурном отношении, однако на основании ряда соображений она пришла к выводу, что оба эффекта — термический и гликемический, — будучи между собой сопряженными, все же взаимно не обусловлены. Опыты Резниковой были прерваны войной.

Большое количество исследований было выполнено нейрофизиологами с целью выяснить, какие именно клеточные группы промежуточного мозга причастны к регуляции содержания сахара в крови. Прежде всего необходимо остановиться на серии исследований французской школы Камю. Еще в 1914 г. Камю и Русс (Camus et Roussy, 1914), изучая полиурию, вызванную повреждением серого бугра, обратили внимание на сопровождающую ее гликозурию. Сахар в моче появлялся сразу же после операции, но в отличие от полиурии вскоре исчезал. В этом отношении гликозурия была сходна с той, которая вызывается уколом в дно IV желудочка. Перед французскими авторами встал вопрос: нельзя ли, действуя на серый бугор, добиться прочного, длительного диабета? Эта задача и была разрешена в ряде экспериментов



(Camus et Roussy, 1922; Camus et al., 1923, 1924, 1925; Gournaux et Le Grand, 1925). Ими была разработана техника хронического воздействия на туберальную область мозга. Через небольшое отверстие в черепе позади орбит вводились стеклянные капиллярные трубочки, заполненные какой-либо жирной кислотой; трубочки продвигались до основания черепа, где и оставались. Животные (опыты производились на кроликах) жили месяцами после этой операции. Непосредственно после операции гликозурия не наблюдалась. Она наступала дней через 10—30 и длилась различное время, от 2—3 дней до 2 месяцев. В некоторых случаях она носила прерывистый характер; содержание сахара в моче колебалось. Серийное изучение мозга показывало, что в положительных случаях всегда было затронуто паравентрикулярное ядро; у кроликов оно менее ограничено, чем у человека; в отрицательных случаях ядро это оказывалось интактным. Гипофиз может быть затронут или не затронут как в отрицательных, так и в положительных случаях.

На основании собственных экспериментальных данных, а также исследований других авторов французские ученые пришли к выводу, что паравентрикулярные ядра являются центральными образованиями, регулирующими углеводный обмен. Механизм нарушения его при указанном выше способе воздействия не вполне ясен. Во всяком случае, полагают авторы, речь идет о разрушении, а не о возбуждении соответствующих клеток. Латентный период объясняется временем, необходимым для дегенерации клеток. Прекращение выделения сахара может быть объяснено компенсацией функции соответствующего ядра другой стороны.

Критической проверке опыты Камю и его сотрудников были подвергнуты со стороны Девульфа (Dewulf, 1930). Этот автор, применив ту же методику, пришел, однако, к иным выводам. Правда, в небольшом числе случаев, а именно у 7 из 53 подвергнутых операции кроликов, и ему удалось наблюдать позднюю гликозурию, при этом только у двух из них она продолжалась более 2—4 дней. Однако ни у одного из этих семи кроликов ему не удалось обнаружить каких-либо гистологических изменений в паравентрикулярном ядре; в трех случаях серый бугор не был поврежден. Если же обратиться к другим областям мозга, то оказывается, что введение в мозг раздражающих веществ, в частности хромовой кислоты, вызывает диффузное слизистое перерождение. По автору, накопление в мозгу слизистого вещества нарушает лимфообращение в сером бугре или гипофизе, чем и вызывается гликозурия.

Хотя Девульф сам признает свое объяснение гипотетическим, полученные им факты делают не вполне доказательными весьма



интересные как по замыслу, так и по результатам опыты Камю и его сотрудников.

Не дали ясного ответа на вопрос и опыты Штрика (Strieck, 1935), который вызывал гликозурию, вводя в область серого бугра капилляры, наполненные азотнокислым серебром.

Попыткой более точно определить, с какими ядерными образованиями промежуточного мозга связаны нарушения углеводного обмена, является работа немецких авторов Бругша, Дрезеля и Леви (Brugsch et al., 1920). Мы видели, что эти авторы, изучая «сахарный укол» Клода Бернара, пришли к заключению, что в продолговатом мозгу, в дорзальном ядре, находится центр, раздражение которого вызывает изменение содержания сахара в крови. Оказалось, что разрушение этой группы клеток ведет к ретроградной дегенерации в одном из ядер промежуточного мозга, а именно в *gangl. periventricularis*. Естественно было и этому ядру приписать участие в регуляции гликемии. В целях проверки этого вывода Дрезель (Dresel, 1923) изучал регуляцию содержания сахара в крови у кроликов с поврежденным промежуточным мозгом. Определяя кривую гипергликемии после введения им в кровь растворов глюкозы, Дрезель убедился, что регуляция содержания сахара в крови у них нарушена. Правда, анатомической картины очагов разрушения он в этой работе не приводит, но на основании прежних данных о дегенерации он придает значение именно перивентрикулярному ядру. За это же говорят, по мнению Дрезеля и Леви (Dresel u. Lewy, 1922), опыты, поставленные ими на больных с *paralysis agitans*. Ранее один из авторов обнаружил при этой болезни явления перерождения в указанном ядре. Оказалось, что регуляция углеводного обмена у таких больных нарушена. В условиях алиментарной гипергликемии подъем содержания сахара в крови у них выше и длится дольше, чем в норме.

Таким образом, опыты и на животных, и на больных, страдающих *paralysis agitans*, показывают, что способность восстанавливать исходный уровень сахара в крови находится в зависимости от целостности промежуточного мозга (*nucl. periventricularis*). Высота же уровня определяется, по мнению этих авторов, полостью тела, о чем более подробно будет сказано ниже. В качестве другого доказательства участия именно *nucl. periventricularis* Дрезель и Леви (Dresel u. Lewy, 1921) приводят изменение этого ядра, наряду с *nucl. pallidus*, при *diabetes mellitus*.

К аналогичному выводу пришли Урехия и Нитеску (Urechia et Nitescu, 1925), которые удаляли у собак поджелудочную железу и исследовали, после того как собаки были убиты, изменения в перивентрикулярном ядре.

Однако какое именно ядро понимают Бругш, Дрезель и Лев под *nucl. periventricularis*? По классификации, разработанной

участие Р  
Гревингом (с  
Швабауэр,  
1916), таког  
о nucl. para  
ждает, что  
Леви и Гас  
работу, в к  
что под nucl  
положенных  
зультатов с  
чем еще бол  
канских ав  
calaris Грев  
Опыты а  
лись в исп  
аппарата Х  
действовать  
личные уча  
а. Ingram,  
дается при  
гипогликем  
передней з  
разрушении  
содержания  
возбуждени  
проявление  
этого явле  
Кроме  
у животных  
тельность  
гипофиза  
у тех жи  
в nucl. fili  
ношении п  
Сходств  
мозга и уд  
Хуссей (см  
с удалени  
отвращает  
гипоталаму  
панкреати  
тичательно  
и Ингрэм  
Хорсли—К  
в гипотала



Гревингом (Greving, 1923, 1931) и принятой почти всеми авторами (Швабауэр, 19276; Spiegel, 1928; Русецкий, 1936; Гринштейн, 1946), такого ядра не существует. Речь идет во всяком случае не о nucl. paraventricularis, так как Дрезель (Dresel, 1923) предупреждает, что смешивать эти два ядра нельзя. В последующие годы Леви и Гассман (Lewy a. Gassmann, 1935) опубликовали новую работу, в которой они, подтверждая старые данные, указывают, что под nucl. periventricularis они понимают группу клеток, расположенных вокруг свода, причем отмечают сходство своих результатов с данными Дэвиса, Кливленда и Ингрема (см. ниже), чем еще более запутывают вопрос, так как nucl. filiformis американских авторов, по-видимому, соответствует nucl. paraventricularis Гревинга.

Опыты американских авторов, о которых идет речь, заключались в использовании для решения рассматриваемого вопроса аппарата Хорсли—Кларка, дающего возможность локально воздействовать на мозг. Повреждая униполярным электродом различные участки гипоталамуса кошек, Барис и Инграм (Barris a. Ingram, 1936) нашли, что преходящая гипергликемия наблюдается при повреждении любой части гипоталамической области; гипогликемия же наиболее часто наблюдается при повреждении передней зоны, при этом в большинстве случаев оказывается разрушенным или атрофированным nucl. filiformis. Повышение содержания сахара в крови авторы рассматривают как результат возбуждения соответствующего участка мозга, понижение — как проявление его функциональной недостаточности. Механизм этого явления они, однако, считают неясным.

Кроме содержания сахара в крови, эти же авторы изучали у животных с локальными повреждениями гипоталамуса чувствительность к инсулину, адреналину и экстракту передней доли гипофиза. Как показали опыты, чувствительность к инсулину у тех животных, у которых имелись значительные изменения в nucl. filiformis, была повышенной. Такие животные в этом отношении напоминали гипофизэктомированных.

Сходство явлений при повреждении гипоталамической области мозга и удалении гипофиза сказалось и в другом. Как показал Хуссей (см. стр. 173), экстирпация поджелудочной железы у собак с удаленным гипофизом облегчает течение диабета или даже предотвращает его. В дальнейшем было показано, что повреждение гипоталамуса также оказывает благотворное действие на течение панкреатического диабета (Houssay u. Giusti, 1930). Этот факт был тщательно изучен чикагскими исследователями. Дэвис, Кливленд и Инграм ((Davis et al., 1935) наносили при помощи аппарата Хорсли—Кларка за 1—2 месяца до панкреатомии повреждения в гипоталамической области мозга кошек. У всех животных, ко-



торые пережили панкреатомию, общим местом повреждения являлся fornix и были затронуты nucl. perifornicalis. Очевидно, речь идет о columnae fornicis и расположенных между ними ядрах, которые Гревинг обозначает как nucl. interforncialis, а Шпигель—Цвейг — как перифорникальную группу. Авторы далее отмечают, что эти повреждения должны быть расположены в tuber cinereum слегка росто-дорзодлатерально от мамиллярных тел. Примерно на этом уровне расположено вентромедиальное гипоталамическое ядро. По-видимому, авторы имеют в виду ядра, соответствующие, по терминологии Гревинга, nucl. pallido или mamillo-infundibularis. Мы сталкиваемся опять с различиями в терминологии, которые создают для читателя излишние трудности. Так или иначе, способными переносить удаление поджелудочной железы оказались лишь те кошки, у которых была повреждена именно область, обозначаемая авторами указанным образом. Кошки же, у которых эта область оказывалась незатронутой, не переживали панкреатомии. У животных, которые находились после операции в хорошем состоянии, даже если сахар у них и был повышен, область эта оказывалась поврежденной лишь на одной стороне.

Основываясь на ряде анатомических данных, авторы высказывают предположение, что в их опытах могли быть нарушены нервные пути к гипофизу, а также кровоснабжение железы. Возможно, что именно в этом причина отсутствия диабета у панкреатомированных животных после повреждения гипоталамуса.

В следующей работе Кливленд и Дэвис (Cleveland a. Davis, 1937) представили новый материал, добытый ими на кошках и обезьянах. Результаты носят довольно пестрый характер. Обычно после повреждения гипоталамуса наблюдалась преходящая гипергликемия, затем уровень держался на нижней границе нормы или падал еще ниже. У оперированных животных наблюдалась повышенная чувствительность к инсулину, уменьшенная — к адреналину и экстракту передней доли гипофиза, улучшение панкреатического диабета. Разрушения должны быть расположены в nuclei ventromedialis и filiformis.

В заключение упомянем о японской работе Сакаэ Мики (Sakae Miki, 1932), который сообщает, что из гипоталамических ядер только раздражение nucl. paraventricularis вызывает сдвиги в уровне гликемии.

Итак, представляется несомненным, что гипоталамическая область мозга оказывает явное влияние на содержание сахара в крови. По вопросу о том, какие именно нервные образования оказывают это влияние, единства мнений не существует, как не существует его в отношении ядер продолговатого мозга. Большинство авторов все же склоняется к признанию особого значения nucl. paraventricularis (nucl. filiformis). Однако раздаются голоса и



против того, чтобы приписывать именно этому ядру особое значение в регуляции углеводного обмена. Некоторые при этом возражают против какой бы то ни было ограниченной локализации гликорегуляторной функции. Наконец, ряд авторов вообще отрицает существование в гипоталамусе, как и в других частях мозга, «центров», регулирующих обмен веществ. Для такого скептицизма нет никаких оснований.

Каковы же пути осуществления влияния гипоталамической области мозга на углеводный обмен? Мы уже подробно рассмотрели физиологический механизм гипергликемии, наступающей в результате укола в дно IV желудочка, и убедились, что эффект укола осуществляется симпатической нервной системой непосредственно, а также при посредстве надпочечников. Этот физиологический механизм, очевидно, используется и гипоталамической областью мозга. То, что в этой области мозга расположены центральные образования симпатической нервной системы, может считаться в настоящее время твердо установленным. Раздражением ее могут быть вызваны самые различные симпатические эффекты: повышение кровяного давления, учащение и углубление дыхания, расширение зрачка, сокращение мочевого пузыря, феномен Орбели—Гинецинского (Karplus u. Kreidl, 1909; Kabat et al., 1935; Hess, 1936; Ectors et al., 1938; Орбели, 1938, и др.). Все эти эффекты могут быть вызваны чисто нервным путем, но так как симпатическая нервная система стимулирует секрецию адреналина, то вполне естественно, что секреторная активность мозгового слоя надпочечника контролируется гипоталамической областью мозга (Houssay u. Molinelli, 1925; Cannon a. Britton, 1925). Следует далее, иметь в виду, что и функция коркового вещества надпочечника находится под контролем гипоталамуса (Slusher, 1958; Mason, 1958, и др.). Физиологический механизм этой зависимости еще не совсем ясен (Генес, 1955; Woodbury, 1958). Как известно, корковое вещество надпочечника функционирует в тесном взаимодействии с передней долей гипофиза, и, таким образом, гипоталамус осуществляет свое влияние на надпочечники не только через симпатическую нервную систему, но и через гипофиз. Интимная же связь гипоталамуса и гипофиза хорошо известна, хотя многие вопросы, относящиеся к этой связи, еще не вполне выяснены (Пинес, 1932; Майман, 1932; Соколов, 1939; Harris, 1948; Генес, 1955; Тонких, 1959, и др.). Кроме нервной связи между гипоталамусом и гипофизом, оба эти образования связаны особой сосудистой системой, так называемой «гипоталамо-гипофизарной портальной системой» (Pora a. Fielding, 1930; Harris, 1949).

Мы видим, таким образом, что две железы внутренней секреции — надпочечники и гипофиз, — которые безусловно принимают участие в регуляции углеводного обмена и тем самым в регуляции



гликемии, так или иначе подчинены в своей деятельности контролю гипоталамической области мозга.

Не столь очевидна связь гипоталамической области мозга с поджелудочной железой. Имеются, однако, данные, что область эта является высшим центром не только для симпатической нервной системы, но и для парасимпатической (Beattie, 1932). Если это так, то следует допустить, что гипоталамус оказывает влияние и на поджелудочную железу, так как зависимость ее от блуждающего нерва установлена многочисленными исследованиями (см. главу VII).

### Мозжечок

Предположение, что мозжечок имеет какое-то отношение к углеводному обмену, высказывалось еще во времена Клода Бернара, однако никакой прочной экспериментальной базы эти высказывания не имели.

В 20-х годах текущего столетия почти одновременно появилось несколько экспериментальных работ, посвященных этому вопросу. Папалиан и Круцеану (Pappalian et Cruceanu, 1925) повреждали у собак червячок мозжечка, в результате чего у них развивалась тяжелая кахексия. Выживали только те собаки, у которых повреждения послали поверхностный характер. Все испытанные вегетативные функции (дыхание, сердечный ритм и т. п.) оказались у них нарушенными. Среди прочих отклонений от нормы наблюдалось повышение содержания сахара в крови (до 360 мг%). По мере выздоровления животного гипергликемия проходила. На основании полученных результатов Папалиан и Круцеану приписывают мозжечку роль регулятора вегетативных функций.

Выводы румынских ученых были подвергнуты критике со стороны Л. Р. Перельмана (1927), который считает выводы Папалиана и Круцеану необоснованными вследствие большого процента в их опытах собак, погибших от истощения, в то время как в классических опытах Лючиани собаки жили после полного удаления мозжечка много времени. Сам Перельман изучал различные стороны обмена веществ у собак, лишенных мозжечка. Ни один из исследованных им показателей обмена веществ не изменился после операции, кроме сахара крови. Содержание его уже на следующий день оказалось повышенным. Это повышение держалось в течение 7—18 дней, после чего возвращалось к норме. Кривая алиментарной и адреналиновой гипергликемии протекала нормально. Это обстоятельство, а также то, что другие показатели обмена веществ после экстирпации мозжечка не изменились, привело Перельмана к заключению, что мозжечок не является центром вегетативной регуляции. Наблюдавшуюся же гипергликемию он склонен рассматривать как результат раздражения соседних

областей мозга  
«Бернзевский  
и иным  
зак, 1926; Sh  
жил случай д  
совершенно не  
жечка был изм  
наблюдения, с  
чок. Во всех  
но в одних с  
дольше. В по  
Леви и Шип  
ляется раздра  
межуточному  
1930) на осно

Влияние м  
изучено в лаб  
ковская (193  
после удален  
гликемии ув  
мечковых со  
Ц. Л. Янко  
алиментарно  
При этом у  
почка. Эта с  
ции на наг  
мозжечок, к  
цепочки и м  
В. Э. Маев  
пация моз  
эта операц  
Пример  
ний, вопро  
П. М. Капл  
ных сотруд  
целиком, а  
червячка н  
гиперглике  
дни после  
18—20 дне  
В след  
червячок  
чок в цело  
ческая ре  
чем п



областей мозга, где расположены вегетативные центры, например «бернардовский центр» на дне IV желудочка.

К иным выводам пришли Леви и Шинозаки (Lewy и. Shinosaky, 1926; Shinosaky, 1926). Поводом для их исследования послужил случай диабета у ребенка, у которого на вскрытии оказалась совершенно нормальная поджелудочная железа; червячок же мозжечка был изменен энцефалитическим процессом. Исходя из этого наблюдения, они повреждали у собак в различных местах мозжечка. Во всех случаях авторы констатировали гипергликемию, но в одних случаях она длилась недолго, в других значительно дольше. В последних случаях оказывался поврежденным язычок. Леви и Шинозаки полагают, что причиной гипергликемии является раздражение афферентных путей, направляющихся к промежуточному мозгу. К близким выводам пришел Хиллер (Hiller, 1930) на основании опытов с раздражением мозжечка.

Влияние мозжечка на углеводный обмен было более подробно изучено в лабораториях Л. А. Орбели. Г. Л. Альтерман и Ц. Л. Янковская (1938) показали, что содержание сахара в крови у собак после удаления мозжечка не изменяется. Однако колебания уровня гликемии увеличиваются. Алиментарная гипергликемия у безмозжечковых собак была выражена более резко. В следующих работах Ц. Л. Янковская (1940, 1946) подтвердила факт изменения кривой алиментарной гипергликемии в результате экстирпации мозжечка. При этом у собак была сначала удалена левая симпатическая цепочка. Эта операция привела к уменьшению гликемической реакции на нагрузку сахаром. Когда же на этом фоне был удален мозжечок, кривые опять повысились. Роль симпатической нервной цепи и мозжечка в регуляции гликемии, по-видимому, различна. В. Э. Маевский (1939, 1940) исследовал, как отражается экстирпация мозжечка на инсулиновой гипогликемии. Оказалось, что эта операция ведет к снижению чувствительности к инсулину.

Примерно в те же годы, независимо от приведенных исследований, вопрос о влиянии мозжечка на углеводный обмен изучался П. М. Капланом (1937, 1938а, 1938б). Однако, в отличие от названных сотрудников Л. А. Орбели, Каплан удалял не весь мозжечок целиком, а отдельные его части. Он также нашел, что удаление червячка не влияет на содержание сахара в крови натошак и что гипергликемическая реакция на нагрузку глюкозой в ближайшие дни после операции выражена более резко. Однако по прошествии 18—20 дней эта реакция вновь становится обычной.

В следующих работах П. М. Каплан (1943а, 1943б) удалял червячок с прилежащими частями гемисфер, а также весь мозжечок в целом. Оказалось, что после первой операции гипергликемическая реакция на нагрузку сахаром выражена еще более резко, чем после удаления одного червячка, ненормальная реакция на



нагрузку держится дольше 22—45 дней. Такой же результат был получен Капланом при полном удалении мозжечка, однако повышенная гликемическая реакция держалась в этом случае еще дольше (2—3 месяца). Каплан отмечает, что отклонения реакции на нагрузку сахаром от нормы, как правило, идут параллельно с двигательными расстройствами, однако в некоторых случаях этот параллелизм отсутствовал. При удалении только небольшой части червячка не наблюдалось ни двигательных расстройств, ни вегетативных. Нарушения также отсутствовали при удалении кусочков гемисфер. Как и в опытах В. Э. Маевского, чувствительность к инсулину после частичного или полного удаления мозжечка в опытах Каплана была заметно понижена.

Вопросу о механизме влияния мозжечка на углеводный обмен посвящено исследование А. А. Логинова (1951). Автор изучал поглощение глюкозы тканями, в основном мышцами, определяя артерио-венозную разницу в содержании сахара в крови. Опыты производились как на наркотизированных, так и на ненаркотизированных животных. Согласно Логинову, мышцы безмозжечковых собак не только в меньшей степени удерживают сахар, чем нормальные, но в большом числе случаев даже выделяют его в кровь.

По принятым в настоящее время большинством ученых представлениям, мышца не является источником сахара крови, и поэтому увеличение содержания его в венозной крови по сравнению с артериальной требует объяснения. Все же нельзя не признать данные Логинова заслуживающими серьезного внимания. Если вспомнить, что Люциани наблюдал в мышцах безмозжечковых животных явления дегенерации (что подтверждает также Логинов), а А. Н. Крестовников (1928) обнаружил у таких животных изменения физиологических свойств мышц, то данные Логинова о нарушении углеводного обмена в мышцах в смысле уменьшенного использования ими глюкозы приобретают особенный интерес.

Этими нарушениями А. А. Логинов объясняет то ненормальное течение алиментарной гипергликемии, которое он наблюдал у безмозжечковых собак, а до него наблюдали и другие. Стройность объяснения Логинова несколько страдает от того, что им найдено нарушение углеводного обмена и гистологические изменения не только в мышцах, но и в печени и в других органах: легких, щитовидной железе, надпочечниках и т. д. В таком случае нарушенная регуляция содержания сахара в крови может быть объяснена самым различным образом и механизм этого нарушения остается неясным. Необходимо, очевидно, дальнейшее изучение вопроса.

Нарушение регуляции гликемии при поражении мозжечка подтверждается клиническими данными. Е. А. Карапетян (1949) нашла такое нарушение при различных заболеваниях мозжечка.

...на объясн  
...и желе  
...статировали  
...при боер  
Итак, все  
что при по  
функции ре  
как толкова  
нервный ап  
ность пере  
является ре  
деятельност  
ментарной  
нение крив  
например, о  
которая ко  
(1938в). Од  
в кровь и  
гликемичес  
сахара рег  
мена вещес  
все же, что  
ным аппара  
Участие ег  
считать дов  
этого учас  
(Орбели, 1

Изложе  
лушарий в  
с фактов, д  
других от  
жения, а з  
фическим  
рефлексов.  
При оц  
чать случа  
эффект был  
ных гангл  
производил  
уделяют эт  
понимание  
достат



Она объясняет его измененной деятельностью печени и поджелудочной железы. Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон (1957) также констатировали ненормальное течение алиментарной гипергликемии при боевых поражениях мозжечка.

Итак, все приведенные выше факты не оставляют сомнения в том, что при повреждении мозжечка или при полном выпадении его функции регуляция содержания сахара в крови нарушена. Однако как толковать это нарушение? Страдает ли при этом центральный нервный аппарат, регулирующий уровень гликемии, или деятельность периферических органов, основной функцией которых не является регуляция содержания сахара в крови, но нарушенная деятельность которых может вызвать ненормальное течение алиментарной гипергликемии или инсулиновой гипогликемии? Отклонение кривой алиментарной гликемии от нормы могло бы быть, например, объяснено замедленной эвакуаторной функцией желудка, которая констатирована у безмозжечковых собак Н. М. Капланом (1938в). Однако А. А. Логинов вводил глюкозу непосредственно в кровь и тем не менее обнаружил то же ненормальное течение гликемической реакции, которое было обнаружено при введении сахара per os. Большее значение имеет, очевидно, нарушение обмена веществ в мышцах, о чем было сказано выше. Возможно все же, что мозжечок и более интимно связан с центральным нервным аппаратом, регулирующим содержание сахара в крови. Участие его в регуляции различных вегетативных функций можно считать доказанным, но относительно физиологического понимания этого участия могут быть высказаны различные предположения (Орбели, 1935, 1938).

### Большие полушария головного мозга

Изложение материала, относящегося к участию больших полушарий в регуляции содержания сахара в крови, мы начнем с фактов, добытых теми же способами, что и при изучении влияния других отделов головного мозга, — путем экстирпации и раздражения, а затем перейдем к данным, полученным методом, специфическим для коры головного мозга, — методом условных рефлексов.

При оценке фактов, добытых экстирпациями, следует различать случаи, когда полушария удалялись целиком, т. е. когда эффект был обусловлен выпадением как коры мозга, так и базальных ганглиев полушарий — полосатых тел, и случаи, когда производилась декорткация. К сожалению, авторы не всегда уделяют этому различию должное внимание, что весьма затрудняет понимание фактов, истолкование которых и без того является достаточно трудным.



По-видимому, впервые влияние удаления полушарий головного мозга на содержание сахара в крови изучал Морита (Morita, 1915a). Через 8 дней после удаления обоих полушарий у кроликов, впереди от стволовых ганглиев, Морита не нашел изменений ни в уровне гликемии натощак, ни в гипергликемии, вызванной кровопусканием, наркозом, раздражением болевых нервов.

Дрезель (Dresel, 1924) нашел, что у бесполушарных собак содержание сахара в крови после операции повышается, но затем возвращается к нормальному уровню. Повышение, по его мнению, вызвано удалением полосатых тел, которым он придает особенно важное значение в установлении гликемии на определенном уровне.

Даниель и Максим (Daniel u. Maxim, 1929) повторили опыты Мориты. Согласно их данным, уровень гликемии у бесполушарных кроликов ниже, чем у контрольных. Авторы пишут, что при удалении полушарий они следовали указаниям Мориты, однако не сообщают, были ли в их опытах удалены полосатые тела или нет; они подчеркивают лишь, что полушария были удалены целиком, причем промежуточный мозг поврежден не был. Чем объяснить различия в результатах опытов только что названных авторов и Мориты, сказать трудно.

Во многих случаях подобные различия объясняются неодинаковыми условиями опыта. Так, Такао (Такао, 1931), также удалявший полушария мозга, наблюдал в отличие от Даниеля и Максима не уменьшение содержания сахара в крови натощак, а его увеличение, но определение концентрации сахара производилось им не через 48 час. после операции, как в опытах немецких авторов, а через 6—7 час., т. е. когда могли сказаться еще последствия самого оперативного вмешательства.

Ряд исследований посвятили рассматриваемому вопросу Хэглер и Целл (Högler u. Zell, 1934a). На основании выполненных опытов авторы пришли к заключению, что ни удаление полушарий с сохранением полосатого тела, ни удаление их вместе с последним не ведет к какому-нибудь отклонению уровня гликемии от нормы. Лишь экстирпация больших полушарий вместе с промежуточным мозгом и с прилежащими частями среднего мозга вызывает гипергликемию, но и она носит кратковременный характер. Однако данные этих авторов не представляются убедительными, так как исследования сахара крови производились в условиях наркоза. Правда в предварительных опытах авторы установили, как влияют сам наркоз и оперативная травма, и пришли к заключению, что гипергликемия, вызванная этими вмешательствами, длится 4 часа; поэтому всякое изменение уровня гликемии в более поздний срок они относят за счет удаления частей мозга. Но совершенно ясно, что такая постановка опытов может быть подвергнута серьезной критике. В дальнейшем Хэглер и Целл (Högler u. Zell, 1934b) изучали



у животных с удаленными полушариями алиментарную гипергликемию независимо от того, были ли удалены при этом также и полосатые тела, — операция эта не приводила к каким-либо однозначным изменениям гликемической реакции на введение сахара. Авторы заключают, что в этих частях мозга не могут поэтому находиться центры или рефлекторные пути, связанные с алиментарной гипергликемией. Такое категорическое заявление на основании данных, полученных в условиях острого опыта, не может не вызывать удивления.

Большой интерес представляет работа Л. М. Георгневской (1936), поскольку она выполнена в условиях хронического опыта. В работе была использована бесполушарная собака Хина, подробнее описанная раньше (Абуладзе и др., 1935). За три года до опытов Георгневской у этой собаки было удалено правое полушарие, а затем двигательная область левого полушария. По своему поведению Хина была очень похожа на собак, полностью лишенных полушарий.

Л. М. Георгневская изучала у этой собаки гликемическую реакцию на нагрузку сахаром (3 и 6 г тростникового сахара на 1 кг веса). Всего ею было получено четыре кривых алиментарной гипергликемии. Наряду с этим было поставлено 20 опытов на 7 нормальных собак. Оказалось, что кривые алиментарной гипергликемии у бесполушарной собаки протекали несколько ниже, чем у контрольных. В остальном характер кривых не отличался от нормы. Не отличался от нормы также исходный уровень гликемии.

Данные Л. М. Георгневской несмотря на интерес, который они представляют, все же не дают полноценного ответа на поставленный вопрос. Из приведенного в работе контрольного материала видно, насколько велики индивидуальные колебания гликемической реакции у совершенно здоровых собак. На основании большого материала, полученного нами (см. стр. 223), мы пришли к заключению, что индивидуальные отличия в гликемической реакции проявляются не только или даже не столько в высоте кривой, сколько в характере ее. Отсутствие данных, относящихся к собаке Хине в дооперационный период ее существования, конечно, не дает возможности с уверенностью сказать, в чем заключались изменения кривых гипергликемии, вызванные удалением полушарий. Кроме того, опыты на одной собаке вообще не могут быть признаны достаточными при разрешении столь сложного вопроса.

И действительно, в другой работе, аналогичной только что рассмотренной и выполненной почти одновременно с ней, авторы пришли к противоположному результату (Mettler et al., 1935). Опыты производились также на собаке, лишенной коры головного мозга. Кора удалялась в четыре приема на протяжении 6 ме-



сяцев. Наблюдения были сделаны через 2—4 месяца после заключительной операции. Собака была подвергнута всестороннему изучению со стороны как анимальной, так и вегетативной сферы. Уровень гликемии натощак оказался у нее несколько ниже нормального; гликемическая же реакция на нагрузку протекала на более высоком уровне, чем обычно, и гипергликемия держалась дольше, что, по мнению авторов, указывает на скрытое нарушение сахарного обмена. Никаких контрольных опытов на нормальных собаках, как это сделала Л. М. Георгиевская, в этой работе не приводится. До удаления коры алиментарная гипергликемия у данной собаки, очевидно, также не изучалась. Это, конечно, в большой мере ослабляет убедительность приведенных результатов. Не вполне убедительны также указания на повышенную чувствительность собаки к инсулину, так как при той дозе, которую вводили ей (1.24 ед. на 1 кг веса), гипогликемические симптомы могли наблюдаться и независимо от того, что у собаки была удалена кора мозга; то, что они не наблюдались у испытанной авторами нормальной собаки, тоже еще ничего не доказывает, так как чувствительность к инсулину у собак, как мы могли убедиться, подвержена большим индивидуальным колебаниям. Более интересно то, что авторы нашли на вскрытии в поджелудочной железе у бескорковой собаки уменьшенное число островков Лангерганса.

Таким образом, только что цитированные исследования, хотя и представляют интерес, далеко не разрешают поставленного в них вопроса.

Большая работа по изучению трофической функции полушарий головного мозга проведена Б. И. Баяндуровым и его сотрудниками. Они удаляли полушария у птиц и млекопитающих, и во взрослом состоянии, и в процессе развития. Полушария мозга удалялись по возможности полностью, включая полосатые тела.

Наряду с изменениями в других видах обмена веществ, Б. И. Баяндуров и сотрудники констатировали у бесполушарных животных также изменения и в углеводном обмене. Так, Б. И. Баяндуров, А. В. Фалеев и Г. А. Ситникова (1937) нашли, что содержание сахара в крови у бесполушарных щенят несколько повышено. Правда, из приведенной ими таблицы видно, что повышение это наблюдается не у всех щенят, но все же некоторая склонность к гипергликемии обращает на себя внимание. Особенно рельефно, по утверждению авторов, эта склонность выступает после сахарной нагрузки (5 г на 1 кг веса). Это утверждение, следовательно, идет вразрез с выводами Л. М. Георгиевской и совпадает с данными Меттлера и соавторов. К сожалению, авторы не приводят относящийся к алиментарной гипергликемии фактический материал. В этой же работе сообщается о резком повышении у бесполушарных щенят содержания в крови молочной кислоты.



В другой работе Б. И. Баяндуров и А. В. Фалеев (1945) нашли понижение концентрации гликогена в печени и в мышцах. Авторы предполагают, что у бесполушарных щенят наряду с недостаточным образованием гликогена происходит и более интенсивный гликолитический процесс. При этом способность к оксидативному распаду углеводов уменьшена. Они высказывают, далее, мысль, что эти изменения в углеводном обмене связаны с повышением тонуса симпатической нервной системы.

Важную роль в тех изменениях, которые наблюдаются после удаления полушарий, Б. И. Баяндуров приписывает полосатым телам. Устранение влияния с их стороны влечет за собой изменение доминантности высших симпатических и парасимпатических центров. А именно, если до операции доминировали парасимпатические центры, то после операции будут доминировать симпатические центры, и наоборот. Так как в молодом возрасте, по-видимому, доминируют парасимпатические центры и анаболические процессы преобладают над катаболическими, то удаление полушарий в этом возрасте влечет за собой повышение симпатического тонуса и усиление катаболических процессов. В зрелом же организме наблюдается обратная картина (Баяндуров, 1949). Следует упомянуть также о том, что Баяндуров и сотрудники обнаружили у бесполушарных щенят ряд изменений в гистоструктуре желез внутренней секреции, в частности в островках Лангерганса. Это подтверждает вышеупомянутые находки Меттлера и его соавторов и совпадает с данными М. С. Кахана и А. Е. Теленкевича (1954).

Данные относительно регуляции содержания сахара в крови у собак после удаления коры мозга мы находим далее в работе С. В. Захарова (1952). В его опытах полосатые тела, по-видимому, оставались незатронутыми. У таких бескорковых собак никаких отклонений в уровне гликемии натощак не было обнаружено. Чувствительность же к инсулину заметно увеличилась — содержание сахара в крови опускалось до более низкого уровня, чем в норме. Приведенный материал, однако, не вполне убедителен. Автор пишет: «В то время как у здоровых животных при инъекции небольшого количества инсулина, 0.5 ед. на 1 кг веса, наблюдается незначительное и кратковременное падение уровня глюкозы в крови, у животных без коры эта же доза вызывает демонстративное снижение сахара крови в течение продолжительного времени» (Захаров, 1952, стр. 35). Представленные протоколы опытов действительно подтверждают такое демонстративное снижение, однако, судя по имеющимся в нашем распоряжении материалам, эта доза может вызывать не меньшее падение уровня гликемии и у нормальных собак. В отношении чувствительности к инсулину собаки, как это будет показано ниже, проявляют заметную изменчивость. Данные Захарова были бы более убедительны, если бы



он привел для сравнения достаточный контрольный экспериментальный материал.

Регуляцию гликемии у бескорковых кошек изучали Бер и Рихард (Beer и. Richard, 1939). Опыты проводились в хронических условиях на 16 контрольных и 3 бескорковых животных. Кора удалялась в два приема с сохранением обонятельного мозга и полосатых тел. Общее поведение бескорковых кошек отличалось повышенной аффективностью, что отмечали и другие авторы. Содержание сахара в крови у таких кошек оставалось нормальным, кривые же алиментарной гипергликемии протекали ниже, чем у контрольных кошек. Более низкие кривые Бер и Рихард получили также в условиях повторной нагрузки сахаром (по Штаубу—Трауготту). Авторы заключают, что удаление коры способствует повышению парасимпатического эффекта. Вместе с тем они указывают на более резко выраженную гипергликемию при привязывании кошек, что свидетельствует о том, что и симпатический эффект выражен у таких кошек более резко. Кора мозга, следовательно, оказывает и на симпатическую, и на парасимпатическую систему тормозящее влияние.

Андерсон и Хэймэкер изучали алиментарную гипергликемию у децеребрированных крыс. Они констатировали у этих крыс более высокий подъем сахара в крови после нагрузки. Однако при том способе децеребрации, которым пользовались авторы, удаленными или пострадавшими наряду с полушариями оказывались и средний мозг, и зрительный бугор (Anderson и. Haunaker, 1949). Большой ясности в вопрос работа не вносит.

Следует, далее, упомянуть о работе, которая интересна тем, что удалялись не полушария целиком, а только лобные доли (Kennard et al., 1947). Однако ценность этой работы сильно снижена, так как опыты проводились под наркозом и содержание сахара в крови определялось вскоре (через 4—5 час.) после операции. Для опытов служили кошки и обезьяны. У кошек лобэктомия вызывала отчетливое повышение содержания сахара в крови. Сам наркоз (нембутал или диал) этого повышения не вызывал. Вместе с тем лобэктомия сопровождалась у них «ложной яростью». У обезьян, у которых лобэктомия не сопровождалась «ложной яростью», уровень гликемии после операции не изменялся.

К работам, в которых изучалась регуляция содержания сахара в крови у животных после полного или частичного удаления больших полушарий головного мозга, примыкают исследования, проведенные на людях с теми или иными повреждениями его.

В работе Р. И. Борисенко (1956) показано, что при геморрагических поражениях коры головного мозга наблюдаются резкие колебания содержания сахара в крови натощак, кривые гипер-



гликемии снижаются. О какой-либо зависимости характера изменения кривых от локализации коркового поражения в работе не говорится.

Нами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1957) в условиях военного времени у раненых с боевыми поражениями различных отделов мозга изучались содержание сахара в крови натощак и гликемическая реакция на нагрузку сахаром. Каких-либо заметных отклонений от нормы в уровне гликемии натощак обнаружить не удалось. Гликемическая же реакция протекала различно, в зависимости от локализации поражения. При преимущественном поражении больших полушарий в теменной области алиментарная гипергликемия была выражена менее интенсивно, чем в норме; наоборот, при преимущественном поражении их в лобной области она проявилась более рельефно (рис. 9).

Все приведенные выше работы дают основание полагать, что большие полушария головного мозга принимают участие в регуляции содержания сахара в крови. Такой вывод хорошо согласуется как с современными физиологическими представлениями, так и с клиническими (Гринштейн, 1944). Тем не менее вопрос требует дальнейшего изучения. Характер участия больших полушарий мозга в регуляции гликемии далеко не ясен.

Как указывалось при изложении отдельных исследований, в которых применялся метод экстирпации полушарий, они не могли удовлетворить нас по многим причинам. Результаты, полученные в условиях острого опыта, естественно, вызывают чувство неуверенности в достоверности всех сделанных на основании их выводов. Но даже опыты, выполненные в хронических условиях с соблюдением всех требований, которые мы в настоящее время к таким опытам предъявляем, также не вполне нас удовлетворяют. Во-первых, число животных в каждой из приведенных выше работ очень малочисленно. Во-вторых, в большинстве случаев экстирпировалась не только кора мозга, но и базальные узлы, и это, как отмечалось выше, очень затрудняет толкование результатов. В-третьих, не во всех работах приведены данные вскрытия оперированных животных. Между тем эти данные совершенно необходимы для правильного заключения о результатах работы. При этом важно знать не только, какие части мозга в действительности экстирпированы, но и в каких участках мозга эта экстирпация вызвала вторичные изменения. Так, например, И. С. Розенталь (1948) обнаружил у собаки, лишенной одного полушария, дегенеративные изменения в гипоталамической области мозга. С другой стороны, И. Ю. Зеликин (1947), исследовавший мозг другой собаки, лишенной одного полушария (собака Г. П. Зеленого), не нашел каких-либо гистологических изменений в этой области мозга. Ясно, что при оценке результатов экспериментального изу-



чения вегетативных функций такие вторичные изменения должны быть учтены. И, наконец, как показывают факты, полученные нами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1957), большой интерес представляло бы изучение регуляции содержания сахара в крови

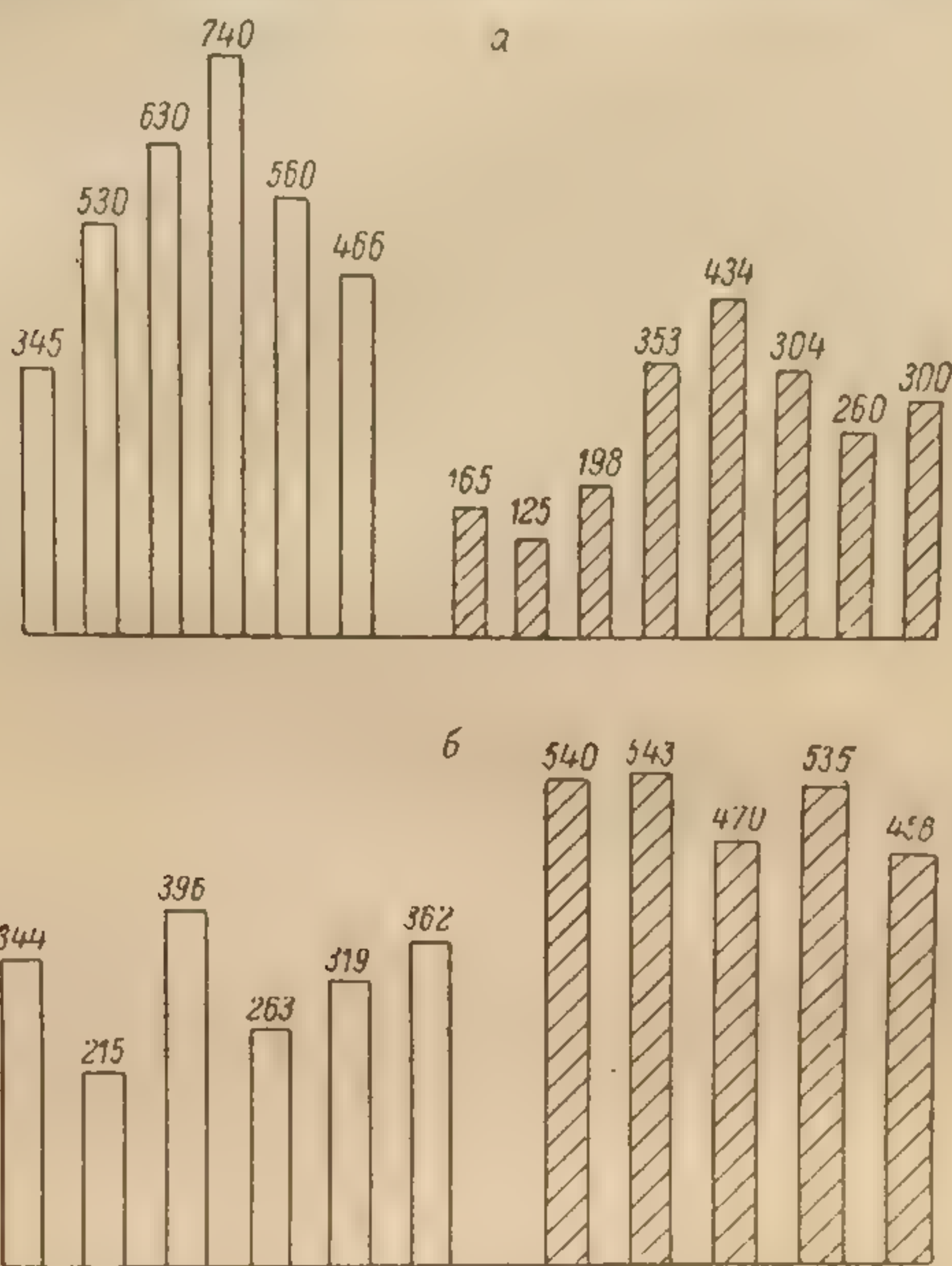


Рис. 9. Влияние поражений темпальной (а) и лобной (б) областей больших полушарий мозга на кривую алиментарной гипергликемии у людей. (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1957).

Сплошные столбики — «суммарная площадь»<sup>1</sup> гипергликемии у контрольных испытуемых; заштрихованные — то же при поражении больших полушарий.

при удалении отдельных долей полушарий. Таких опытов, как мы видели, почти нет.

Таким образом, метод экстирпации далеко не исчерпал себя и необходимы дальнейшие опыты в этом направлении.

<sup>1</sup> «Суммарная площадь» гипергликемии — площадь, заключенная между осью абсцисс и кривой гипергликемии (в мг% × мин.; на данном рисунке величины эти уменьшены в 10 раз).



Опыты с раздражением тех или иных участков полушарий головного мозга также не могут быть признаны достаточными для решения вопроса.

Данные общего характера относительно влияния раздражения полосатых тел на содержание сахара в крови мы находим в работе Н. В. Миртовского (1926). Более подробно влияние различных ядер полосатого тела на уровень гликемии изучал Танияма (Taniyama, 1938). При помощи усовершенствованного аппарата Хорсли—Кларка автор раздражал электрическим током или механически различные части полосатого тела и нашел, что при раздражении *gl. pallidi* содержание сахара в крови снижается; раздражение или разрушение любого другого участка полосатого тела, а также коры не оказывает на концентрацию сахара в крови никакого влияния. Автор заключает, что *gl. pallidus* стоит в особенно тесной связи с углеводным обменом.

Исследование Таниямы таким образом подтверждает вывод, который был сделан рядом авторов на основании опытов с экстирпацией, об участии полосатых тел в регуляции гликемии. Однако вывод этот еще нуждается в дальнейшем подтверждении и детализации.

Относительно влияния раздражения коры на содержание сахара в крови мы почти никаких данных в литературе не находим. Можно привести лишь немногие косвенные данные. Так А. Ф. Макаренко (1940), раздражая хронически двигательную зону коры головного мозга, пытался изменять содержание сахара в крови, оттекающей от мышц противоположной стороны. Для хронического раздражения служил марлевый тампон, вложенный под твердую мозговую оболочку. Хотя автор делает из своих опытов вполне определенные выводы, приведенный табличный материал их, как нам кажется, не подтверждает.

Можно упомянуть также о работе Р. Я. Кейлиной (1950), которая при раздражении коры головного мозга наблюдала изменения гликогена, сахара и молочной кислоты в печени. При этом эффективным оказывалось только раздражение затылочной доли (в области 17-го поля Бродмана), раздражение же лобной доли изменения в содержании гликогена и сахара в печени не вызывало вовсе, а концентрация молочной кислоты изменялась сравнительно мало. Автор указывает также, что больший эффект достигается при раздражении подпороговыми дозами, а не надпороговыми, однако каким образом она определяла порог, в работе не сказано.

Приведенными двумя работами исчерпываются имеющиеся в нашем распоряжении литературные данные о влиянии раздражения коры головного мозга на процессы, которые могут отражаться на уровне гликемии.



Переходим теперь к данным, полученным при изучении целостного, неповрежденного организма животных и человека.

Уже давно клиницисты указывали на возможность заболевания диабетом и обострения его под влиянием сильных душевных потрясений. В дальнейшем влияние эмоционального возбуждения на содержание сахара в крови изучалось многими авторами (Böhm и. Hoffmann, 1878; Cannon et al., 1911—1912; Bulatao a. Cannon, 1925; Cannon, 1927; Morris, 1935; Vogel, 1950, и др.). Хотя далеко не во всех случаях увеличения содержания сахара в крови под влиянием эмоционального возбуждения кора мозга принимает участие, не приходится сомневаться, что гипергликемия наступает и при эмоциональном возбуждении явно коркового происхождения. Является ли она в этих случаях лишь одним из проявлений общей эмоциональной реакции или может возникнуть под влиянием эмоции самостоятельно, не сопровождаясь другими, характерными для этого состояния явлениями, мы в настоящее время сказать не можем. К изменению содержания сахара в крови под влиянием эмоционального возбуждения мы вернемся еще в главе VII.

Сейчас мы перейдем к рассмотрению опытов другого рода — опытов, в которых участие коры головного мозга в регуляции содержания сахара в крови изучалось методом условных рефлексов и гипноза. Начнем с наблюдений на людях, поскольку эти наблюдения были сделаны раньше, чем опыты на животных.

Вельдену (Velden, 1926) впервые удалось вызвать повышение уровня гликемии, внушая испытуемому в гипнозе, что он принимает сладкую пищу. Аналогичные опыты были поставлены в 20-х годах К. И. Платоновым, который также констатировал увеличение содержания сахара в крови при внушении в гипнозе еды меда или сахара (см. Платонов, 1957).

Более подробно вопрос был изучен Ю. А. Поворинским и В. Н. Финне (1930) и А. О. Долиным, Е. Т. Минкер-Богдановой и Ю. А. Поворинским (1934). Авторы стремились путем внушения вызвать такие сдвиги в вегетативной сфере организма, которые не были бы обусловлены аффективными состояниями и могли бы быть точно оценены и научно истолкованы. Наиболее подходящим показателем они сочли уровень гликемии.

В первой работе на сомнамбулических больных, которым в гипнозе внушалось, что они пьют раствор сахара или мед, авторы констатировали повышение содержания сахара в крови. Как показывают протоколы, содержание сахара в крови изменяется в гипнозе довольно сильно и без какого-либо внушения, однако при внушении приема сладкого оно направлено в сторону повышения. Во второй из названных работ опыты проводились на больных истерией. Содержание сахара в крови определялось: а) без введе-



ния каких-либо веществ; б) после приема раствора сахара, но с внушением в гипнозе, что испытуемый пьет воду; в) после питья воды, но с внушением, что испытуемый пьет раствор сахара. Кроме того, исследовалась кривая алиментарной гипергликемии вне гипноза. Опыты показали, что под влиянием соответствующего словесного внушения гликемическая реакция на введение сахара меняется. У больной, которая принимала раствор сахара, но которой было внушено, что она пьет воду, в первый час наблюдалось не повышение уровня гликемии, а падение его. Наоборот, при внушении, что больные пьют сладкий раствор, содержание сахара в крови повышалось, даже если в действительности они пили воду. Убедительность этих опытов А. О. Долина, Е. Т. Минкер-Богдановой и Ю. А. Поворинского несколько страдает от чрезвычайной изменчивости исходного уровня гликемии, который у одной больной колебался в разные дни от 69 до 165 мг%, а у другой больной — от 58 до 115 мг%. В контрольных опытах вне гипноза уровень гликемии также был неустойчив. Данных же относительно влияния самого гипноза не приведено, но, согласно материалу предыдущей работы, он вызывает понижение содержания сахара в крови. Если принять во внимание снижение содержания сахара в крови под влиянием самого гипноза, а также то обстоятельство, что у лиц, страдающих истерией, уровень гликемии, по-видимому, вообще крайне неустойчив, то приходится при оценке полученных данных проявлять большую осторожность. Это, конечно, не лишает работу ее ценности, уже хотя бы потому, что она является одной из первых в этом направлении.

Мы не будем излагать другие работы, аналогичные по замыслу и приведшие к тем же результатам, что и упомянутые; остановимся кратко лишь на другого рода наблюдениях, сделанных также на людях, которые до некоторой степени могут служить доказательством участия коры мозга в регуляции гликемии. Речь идет об опытах с сахаринном.

Сначала Силлаба (Syllaba, 1931), а затем Паннхорст (Pannhorst, 1935) сообщили о повышении содержания сахара в крови после приема сахарина. Фишлер и Шрёттер (Fischler u. Schrötter, 1935) и Альтгаузен и Вевер (Althausen u. Wever, 1935), наоборот, пришли к противоположным результатам. Они не только не подтверждают повышения содержания сахара в крови после приема сахарина, но нашли небольшое понижение его. Понижение содержания сахара в крови после приема сахарина нашли также Кун и Хорват (Kun u. Horvath, 1947), которые смогли продлить это понижение тем, что давали раствор сахарина малыми порциями. К аналогичным выводам пришли также Ницулеску, Зосин и Бриул (Nitzulescu et al., 1948), которые рассматривают уменьшение концентрации сахара в крови после сахарина как резуль-



тат условнорефлекторной стимуляции инсулярного аппарата в ответ на введение сладкого вещества в полость рта. Фогель (Vogel, 1949b) наблюдал в опытах с сахаринном то повышение содержания сахара в крови, то понижение. В контрольных опытах он никогда таких сдвигов в содержании сахара в крови не наблюдал.

И. С. Канфор (1959) констатировал повышение уровня гликемии в результате питья раствора сахарина, однако после повторного приема его повышения не наблюдалось. Автор считает, что сахариновую гипергликемию следует рассматривать как условнорефлекторную. Условный рефлекс этот легко угасает.

Таким образом, можно признать, что раздражение вкусовых рецепторов сахаринном вызывает изменение уровня гликемии в одних случаях в сторону повышения, в других — в сторону понижения. То, что мы в тех и других случаях имеем дело с рефлекторным изменением уровня гликемии, не подлежит сомнению. Во-первых, эффект может быть вызван одним полосканием рта сахаринном, а во-вторых, введение сахарина дуоденальным зондом в желудок эффекта не вызывает. Не совсем ясно, однако, имеем ли мы дело действительно с условным рефлексом, как это толкуют румынские авторы, или с безусловным, который осуществляется через подкорковые центры. Конечно, трудно себе представить, что такое вещество, как сахарин, биологически совершенно индифферентное, может вызвать прирожденный безусловный рефлекс, но, с другой стороны, если такой рефлекс вызывается с полости рта сахаром (Косяков, 1952; Канфор, 1959) и если сахарин раздражает те же вкусовые рецепторы, то и дальнейшее развитие событий идет в обоих случаях одинаково.

Не меньший интерес представляет и вопрос об условнорефлекторной гипогликемии. Сначала Ю. А. Поворинский (1939), а затем Т. В. Строкина (1945) и некоторые другие авторы вызывали гипогликемию у шизофреников введением физиологического раствора после того, как в течение ряда дней этим больным внутримышечно вводились большие дозы инсулина. Принципиально такие же результаты были получены на диабетиках Н. Я. Малевой (1951), которая считает даже возможным частично заменять фактическое введение больным инсулина соответствующими условными раздражителями. Той же точки зрения придерживается К. Г. Никулин (1951), в клинике которого была проведена эта работа.

Наряду с наблюдениями на людях вопрос об условнорефлекторном изменении содержания сахара в крови при введении инсулина, а также адреналина изучался на животных.

Г. А. Фещенко и П. М. Беляев (1939) систематически вводили собакам инсулин (0.5 ед. на 1 кг веса) и адреналин (0.6 мг на 1 кг веса). Контрольным собакам вводился физиологический раствор. Всего под опытом находилось 6 собак, по 2 собаки в каждой группе.

Участие раа  
Через 3—4 м  
ден физиоло  
лось небольшо  
повышение  
бенности в  
тельным.  
Более о  
В. А. Савче  
дыдущего п  
Опыты Е  
дился в кол  
падение сод  
уровня 15—  
не наблюда  
лишь в дре  
тыми предс  
сулина при  
мушки), со  
статливое  
ние было м  
случае он  
сахара в  
11 мг%. Н  
вычестъ и  
тоде остат  
в крови б  
держания  
Достаточн  
наступил  
Таким  
Г. А. Фещ  
проводил  
ние к опы  
на больш  
Наряд  
(1946) сд  
вышение  
перглике  
адренали  
теля, он  
Во всех  
жания с  
знать это  
флекторну  
как следо



Через 3—4 месяца собакам вместо инсулина и адреналина был введен физиологический раствор. У «инсулиновых» собак наблюдалось небольшое падение уровня гликемии, у «адреналиновых» — повышение. Однако материал, представленный авторами, в особенности в части, касающейся адреналина, не является доказательным.

Более определенные результаты были получены в опытах В. А. Савченко, начатых в то же самое время, независимо от предыдущего исследования (Савченко, 1946).

Опыты В. А. Савченко выполнены на 5 собаках. Инсулин вводился в количестве 10—20 ед. и вызывал совершенно отчетливое падение содержания сахара в крови. Это падение часто достигало уровня 15—20 мг%. Примечательно, что автор при этом никогда не наблюдал ни судорог, ни шоковых явлений; собаки находились лишь в дремотном состоянии. Это идет явно вразрез с общепринятыми представлениями. После четырех-пятикратного введения инсулина применение условного раздражителя (свистка или погребушки), сопровождавшегося «пустым» уколом, вызывало также отчетливое снижение уровня гликемии. Как правило, это снижение было менее резким, чем при введении инсулина, но в одном случае оно было выражено в еще большей степени — содержание сахара в крови через 90 мин. после «пустого» укола равнялось 11 мг%. Ни судорог, ни шока и в этом случае не наступало! Если вычесть из этой величины неизбежную при применявшемся методе остаточную редукцию, то практически содержание глюкозы в крови было близко к нулю. В некоторых опытах снижение содержания сахара в крови вызывала сама обстановка опыта. Достаточно было привести собаку в лабораторию, чтобы у нее наступила гипогликемия.

Таким образом, выводы В. А. Савченко совпадают с выводами Г. А. Фещенко и П. М. Беляева, а также тех авторов, которые проводили свои исследования на людях. Сам Савченко в дополнение к опытам на животных также провел несколько экспериментов на больных и получил те же результаты (Савченко, 1946).

Наряду с описанными только что опытами В. А. Савченко (1946) сделал попытку вызвать условнорефлекторным путем повышение содержания сахара в крови на базе адреналиновой гипогликемии. После того как в течение нескольких дней он вводил адреналин в сопровождении определенного звукового раздражителя, он испытывал этот раздражитель, производя «пустой» укол. Во всех случаях он наблюдал незначительное повышение содержания сахара в крови. Он не считает, однако, возможным признать это повышение ввиду его незначительности за условнорефлекторную «адреналиновую» гипергликемию и рассматривает его как следствие эмоциональной реакции в ответ на укол. В этом отно-



шении результаты его опытов совпадают с данными Ганта (Gantt, 1935), который также пытался вызвать условнорефлекторную реакцию на базе адреналиновой гипергликемии, но, несмотря на применение 220 сочетаний, добиться этого не смог.

Иные результаты были получены В. А. Савченко, когда он перешел от сахара в крови к сахару в моче. Оказалось, что условнорефлекторный агент после нескольких сочетаний с введением адреналина сам способен вызвать гликозурию. Таким образом, может быть получена условнорефлекторная «адреналиновая» гликозурия без одновременной гипергликемии. К сожалению, автор приводит только один контрольный опыт, доказывающий отсутствие сахара в моче у собак в нормальных условиях, между тем присутствие небольшого количества редуцирующих веществ в моче у них наблюдается очень часто.

Близко к этим опытам стоят опыты Н. И. Кохановича, выполненные в тридцатых годах в лаборатории К. М. Быкова. Кохановичу удалось вызвать гликозурию без одновременного повышения содержания сахара в крови на базе кормления сахаром. Давая собаке вместе с молоком сахар в количестве 3—5 г на 1 кг веса, он, естественно, вызывал у нее гипергликемию и гликозурию. Если после нескольких таких опытов дать собаке сахар в значительно меньшей дозе (0.5 г на 1 кг веса), которая раньше гликозурии не вызывала, то и она теперь вызовет появление в моче у собаки сахара, хотя гипергликемии при этом не наступает. Кроме того, согласно Кохановичу, влияние коры на выделение сахара почками может быть доказано и другим способом. Если на фоне гликозурии пищевого происхождения создавать в коре тормозное состояние, применяя дифференцировочный раздражитель или вызывая угашение, то выведение сахара мочой увеличивается без того, чтобы при этом изменялась существенно образом кривая алиментарной гипергликемии (см. Быков, 1947).

Об участии коркового механизма в регуляции содержания сахара в крови говорят и опыты М. И. Митюшова (1954а, 1954б), который систематически, в стереотипной обстановке, вводил собакам внутривенно глюкозу. При замене глюкозы физиологическим раствором уровень гликемии снижался. Автор объясняет это снижение условнорефлекторной секрецией инсулина.

Ряд исследований, относящихся к условнорефлекторной регуляции гликемии, выполнены в лаборатории Г. Х. Бунятяна (Бунятян и Мхоян, 1951; Бунятян, 1952, 1960; Егян, 1955; Бунятян, Урганджян и Мовсесян, 1960 и др.). Авторы вводили собакам внутривенно в течение нескольких дней адреналин и затем в последующие дни испытывали эффект введения физиологического раствора. Как оказалось, это введение вызывало не только ту же внешнюю реакцию, что и инъекция адреналина, но и повышение



содержания сахара в крови. Однако по мере угашения условного рефлекса введение физиологического раствора становилось все менее эффективным и в дальнейшем не только не вызывало гипергликемию, но сопровождалось понижением содержания сахара в крови. Если на фоне торможения, развивающегося при угашении условного рефлекса, образованного на введение адреналина, ввести собаке инсулин, то последний сопровождается не гипогликемией, как обычно, а незначительным увеличением концентрации сахара в крови. Этим же автором в опытах, в которых в качестве безусловного раздражителя применялось введение инсулина, как и ряду других ученых, удалось вызвать условнорефлекторную гипогликемию в ответ на введение физиологического раствора. Но если этот условный рефлекс угашать, то введение физиологического раствора не сопровождается более гипогликемией, а собаки реагируют на него повышением содержания сахара в крови. Введение в этих условиях самого инсулина не вызывает гипогликемии.

Участие условнорефлекторного компонента в реакции на адреналин и инсулин может быть показано и иным образом. Если собакам вводить многократно адреналин в одной обстановке, а инсулин в другой и затем поменять гормоны местами, т. е. ввести адреналин в «инсулиновой» обстановке, а инсулин в «адреналиновой», то первый не вызовет повышения уровня гликемии, а второй понижения.

Все приведенные выше разнообразные результаты Г. Х. Бунятян и сотрудники объясняют, с одной стороны, условнорефлекторным возбуждением определенных пунктов коры, с другой — внутренним торможением, развивающимся при угашении условного рефлекса. Развивающееся торможение подавляет и даже извращает эффекты агентов, влияющих на обмен веществ. Правильно ли объяснение, которое дают авторы, или полученные ими факты должны быть истолкованы иначе, нельзя все же не видеть в их опытах нового доказательства роли коры головного мозга в регуляции химических процессов в организме. Опыты их свидетельствуют далее о том, что роль эта чрезвычайно многообразна и что она сможет быть rozpoзнана до конца только в результате тщательного изучения ее в самых различных условиях эксперимента.

Следует подчеркнуть, что далеко не всеми исследователями признается возможность образования условного рефлекса на введение адреналина и инсулина. О том, что ни Ганту, ни В. А. Савченко не удалось вызвать у собак повышения содержания сахара в крови условными раздражителями, многократно сочетавшимися с введением адреналина, было сказано выше. Рядом авторов оспаривается также возможность вызвать условнорефлекторным путем гипогликемию (Генес, 1955; Захаров, 1958).



Гипогликемические состояния у людей, развивающиеся под влиянием агентов, многократно сочетавшихся с введением инсулина, могут быть, согласно данным А. Е. Личко (1959), объяснены иначе: условнорефлекторным путем возникает не гипогликемия, а воспроизводятся лишь отдельные компоненты гипогликемического синдрома. Уменьшение же концентрации сахара в крови в тех случаях, когда оно наблюдается, является результатом длительного перерыва в приеме пищи, связанного с инсулинотерапией.

Вопрос нельзя считать окончательно решенным. В результате введения инсулина мобилизуются контринсулярные механизмы. Эта мобилизация может происходить и условнорефлекторным путем. Но неясно, осложняет ли она возникновение условнорефлекторной гипогликемии, или условный рефлекс вообще не образуется. Данные Г. Х. Бунятяна и его сотрудников (1960) показывают, что выведение из строя основного контринсулярного механизма удалением правого надпочечника и денервацией левого очень облегчает образование условного рефлекса на введение инсулина. Дальнейшие опыты, надо надеяться, внесут ясность в этот трудный вопрос. Задача заключается не только в том, чтобы выяснить, возможно ли образование условного рефлекса на инсулин, но, в случае положительного ответа, и понять, каков физиологический механизм этого условного рефлекса.

Регуляция содержания сахара в крови изучалась и при различных функциональных состояниях высших отделов нервной системы, и при нарушениях их деятельности. Так, в опытах М. Г. Айрапетянца (1955, 1956) новая дифференцировка и замена ее более тонкой приводила в первые дни к повышению уровня гликемии и затягиванию кривых алиментарной гипергликемии. Нарушения условнорефлекторной деятельности вызывали гипергликемию, подчас даже стойкую. Изменение гликемической реакции на нагрузку сахаром при нарушениях высшей нервной деятельности наблюдала также К. Я. Шишловская (1956).

Для регуляции гликемии имеют значение и типологические особенности нервной системы (Лейбсон, 1953, 1954а, 1956; Лейбсон и Комарова, 1953, 1956), о чем подробнее пойдет речь в главе VII.

Влияние коры головного мозга и других отделов его на содержание сахара в крови изучалось еще и фармакологическим методом (см. главу VI).

#### Некоторые общие замечания о центральной нервной регуляции гликемии

Приведенный в этой главе материал не оставляет сомнения в том, что регуляция содержания сахара в крови происходит при участии целого ряда отделов центральной нервной системы.



Нервные образования, которые оказывают влияние на уровень гликемии, расположены в продолговатом мозгу, в промежуточном, в ядрах больших полушарий, в мозжечке, в коре головного мозга. Каков биологический смысл такой «многоэтажной» организации регуляторного аппарата? Осуществляет ли каждый из упомянутых выше отделов свою специфическую задачу, и что, собственно говоря, следует понимать под центром регуляции? Эти вопросы являются совершенно естественными и они не раз поднимались в литературе.

При ответе на эти вопросы мы прежде всего исходим из тех представлений, которые были развиты нами в первых двух главах. Мы полагаем, что существует центральный нервный аппарат, регулирующий содержание сахара в крови, так же как существует центральный аппарат, регулирующий температуру и другие свойства внутренней среды, но не видим необходимости признавать существование каких-то специальных центров, регулирующих углеводный обмен, жировой обмен, белковый обмен и т. д. Все эти виды обмена принимают участие в любой из функций организма, и поэтому регуляция всех функций так или иначе связана с регуляцией этих видов обмена. Само собой разумеется, что для того, чтобы поддерживать концентрацию глюкозы в крови на относительно постоянном уровне или закономерно изменять ее в зависимости от текущих потребностей организма, нервная система должна иметь возможность влиять на процессы превращения углеводов, но это лишь средство для достижения определенной цели. Любой регулятор — в технике ли, в живом ли организме — имеет определенное назначение. Назначением центрального аппарата, о котором идет речь, является поддержание относительного постоянства уровня гликемии и закономерное его смещение.

Мы не можем поэтому согласиться, например, с Дрезелем (Dresel, 1926), который признает существование в продолговатом мозгу обособленных нервных клеток, ведающих исключительно углеводным обменом, белковым обменом и т. д., и в этом отношении разделяем критику подобного взгляда, высказанную А. А. Богомольцем (1927). Однако мы считаем, что последний неправ, вообще отрицая существование специальных центров, регулирующих содержание сахара в крови, температуру тела и т. д. «Температура тела, — писал Богомолец, — как всякому хорошо известно, является следствием подвижного равновесия теплообразования и теплоотдачи. Последняя регулируется прежде всего изменениями кровообращения, находящимися под регулирующими влияниями вазомоторных центров. Едва ли возможно, однако, отождествить их с центрами Дрезеля, влияющими на теплопродукцию. Эта невозможность делает невероятным и самое существование обособ-



ленного терморегулирующего центра» (Богомолец, 1927, стр. 172—173).

Хотя температура тела является, действительно, результирующей теплообразования и теплоотдачи, это вовсе не значит, что не существует в организме специального центрального нервного аппарата, который ведает температурой тела. Следует лишь говорить не о тепловом центре, а о центре терморегуляции.

Совершенно то же справедливо и относительно регуляции гликемии. Речь должна идти не о центре углеводного обмена, а о центре регуляции содержания сахара в крови.

Каким же образом осуществляет этот центр свою регуляторную функцию? Ясно, что центральная нервная регуляция гликемии возможна только благодаря тому, что мозг в состоянии влиять на те периферические органы, от деятельности которых зависит содержание сахара в крови, а именно на печень, островки Лангерганса, надпочечники и т. д. Следовательно, прежде всего в мозгу (спинном или головном) должны существовать особые группы клеток, которые непосредственно регулируют деятельность этих органов. Но такие группы клеток должны быть в своей деятельности объединены более высоким уровнем интеграции. При этом необходимо не только согласовывать деятельность перечисленных органов между собой, но и координировать эту деятельность с другими функциями организма: сердечно-сосудистой системой, системой терморегуляции, с органами пищеварения, двигательным аппаратом и т. д. Чем большее число функций организма должно быть охвачено координационным аппаратом, тем, очевидно, более высоко в центральной нервной системе должен быть расположен данный интеграционный центр.

Нет поэтому ничего удивительного, что из целого ряда отделов мозга можно теми или иными приемами оказывать влияние на содержание сахара в крови. Каждый из этих отделов выполняет, очевидно, свою задачу. Весьма возможно, что в продолговатом мозгу осуществляется более грубая регуляция уровня гликемии, связанная лишь с наиболее примитивными функциями организма. Регуляция содержания сахара в крови, осуществляемая промежуточным мозгом, имеет отношение к более сложным реакциям организма. Именно здесь, по-видимому, интегрируются сложные эмоциональные реакции. Наконец, в коре регуляция содержания сахара в крови координируется с наиболее сложными проявлениями жизнедеятельности организма, с его многообразным поведением.

Мы указывали выше, что совершенно несогласны с теми авторами, которые после открытия важного значения промежуточного мозга для регуляции содержания сахара в крови стали отрицать всякое значение для нее продолговатого мозга. Уайт и Смитвик, например, в своей монографии, посвященной автономной нервной



системе, пишут: «Раньше предполагалось, что ядра в продолговатом мозгу оказывают серьезное влияние на обмен веществ. . . , согласно работам последнего времени, эти центры (т. е. центры, регулирующие обмен веществ, — Л. Л.) помещаются более высоко в мозгу» (White a. Smithwick, 1945, стр. 77). В том же духе высказываются Хиллер и Гринкер, заявляя, что старинная концепция о сахарном центре в продолговатом мозгу с физиологической точки зрения должна быть оставлена (Hiller a. Grinker, 1929).

В другой статье Хиллера мы читаем: «Эти результаты, говорящие против нахождения в продолговатом мозгу сахарного центра, дают право делать аналогичное заключение и относительно других гипотетических вегетативных центров в продолговатом мозгу, хотя экспериментальные доказательства еще должны быть приведены» (Hiller, 1930, стр. 839). Не говоря о неудачном, хотя и распространенном термине «сахарный центр», заметим лишь, что доказательства, которые имеют в виду автор и другие ученые, разделяющие его взгляд, вряд ли когда-нибудь будут приведены. Наоборот, факты, опубликованные последующими исследователями, говорят о том, что продолговатый мозг принимает участие в регуляции содержания сахара в крови так же, как он принимает участие и в регуляции других важных вегетативных функций. Но из всего сказанного вовсе не вытекает, что промежуточный мозг не имеет для регуляции гликемии очень важного значения. Неправы также и те авторы, которые недооценивают это значение на том основании, что доказана регуляторная роль коры. Ясно, что кора может оказывать влияние только благодаря своему воздействию на низшие центры.

Мы видим, таким образом, что центральный аппарат, регулирующий содержание сахара в крови действительно устроен очень сложно. Но нас это несколько не должно удивлять. Разве менее сложно устроен центр, регулирующий дыхание? А пищевой центр? Разве можно указать какую-то ограниченную группу клеток, ведающую приемом и переработкой пищи? От такого представления физиология давно отказалась.

И. П. Павлов более сорока лет тому назад писал о пищевом центре: «Где этот центр находится? Нужно сказать, что физиологи относятся к вопросу топографии более равнодушно, чем патологи. Для физиолога представляет более важности вопрос о функции, о работе этого центра. Что место нахождения этого центра вовсе не легкая задача, можно видеть на примере дыхательного центра. С самого начала думали, что это точка с булавочную головку в продолговатом мозгу. Но теперь он чрезвычайно расплылся, поднялся в головной мозг и опустился в спинной, и сейчас границы его точно никто не укажет. Точно так же и относительно пищевого центра надо ждать, что это будет дистанция порядочного размера,



широко раскинутая по центральной нервной системе. Где точно он помещается, это в настоящее время неизвестно» [Павлов (1910—1911), 1949, III, стр. 127].

Павлов подчеркивает, что любой центр состоит из двух частей: воспринимающей и исполнительной. Сложность организации центра обусловлена главным образом его воспринимающей частью. «... одни и те же мышцы, — пишет Павлов, — могут применяться для тысячи целей, и это обуславливается деятельностью воспринимающего аппарата: он определяет, в какую комбинацию войдут клетки тех или других двигательных нервов». И то же относится к деятельности пищеварительных желез: «В условных рефлексах мы могли возбуждать пищевой рефлекс бесконечно разнообразными агентами, а отделение слюны происходило все от одних и тех же слюнных центров» (Павлов, там же).

Но сложная организация центра еще не значит, что он вообще лишен какой-либо структуры, вообще не имеет локализации. «И сейчас все еще возможно оставаться в пределах прежних представлений о так называемых центрах в центральной нервной системе, — писал Павлов в другом месте. — Для этого только пришлось бы к исключительной, как раньше, анатомической точке зрения присоединить еще и точку зрения физиологическую, допуская функциональное объединение, посредством особенной проторенности соединений, разных отделов центральной нервной системы, для совершения определенного рефлекторного акта» [Павлов (1916), 1949, III, стр. 253].

Все сказанное И. П. Павловым относительно центров вообще может быть отнесено и к центру, регулирующему содержание сахара в крови. Отдельные элементы его расположены в различных этажах центральной нервной системы. Самые различные раздражения могут привести к одному и тому же результату — изменению уровня гликемии, ибо в конечном итоге исполнительная часть во всех этих случаях примерно одна и та же. Очевидно, сложность регуляторного центра обусловлена его воспринимающей частью, его связями с другими, не менее сложно организованными центрами.

Мы видим, таким образом, что принцип организации регуляторного аппарата, регулирующего содержание сахара в крови, не отличается каким-либо существенным образом от принципа организации центральных аппаратов, регулирующих другие виды деятельности организма, и что при правильном подходе к самой идее центра многие вопросы, которые смущали ученых и служили предметом напряженных дискуссий, должны сами собой отпасть.

В заключение несколько слов о центростремительной части аппарата, регулирующего содержание сахара в крови. В самом деле, мы довольно обстоятельно разобрали данные, относящиеся

Участие  
к центро  
гической  
шенно бо  
наряду  
на соот  
ности и  
ждении  
ностями  
зуют сво  
различн  
аппарата  
всего сл  
к сожа  
рах, кото  
сахара в  
роль в  
мы в эт  
в главе  
ность м  
некотор



к центробежным путям и к центральному звену сложной физиологической системы, регулирующей гликемию, но оставили совершенно без внимания афферентную часть ее. Между тем, несомненно, наряду с непосредственным влиянием химического состава крови на соответствующие центры, огромное значение для их деятельности имеют центростремительные импульсы. Однако при обсуждении этой стороны вопроса мы встречаемся с большими трудностями. Во-первых, центры, регулирующие гликемию, соотносят свою деятельность с сигналами, получаемыми ими из самых различных афферентных систем. Ведь сложность центрального аппарата, как было только что отмечено, обуславливается прежде всего сложностью воспринимающей его части. Во-вторых, мы, к сожалению, слишком мало знаем о тех специфических рецепторах, которые являются чувствительными к изменению содержания сахара в крови и которые, можно предполагать, играют важную роль в регуляции гликемии. И, наконец, те сведения, которыми мы в этом отношении располагаем, нам легче будет привести в главе VII, где будет рассмотрена координированная деятельность механизмов, регулирующих гликемию в зависимости от некоторых конкретных условий.

---



## Глава V

### ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ ГЛИКЕМИИ

#### Инсулин

Участие поджелудочной железы в регуляции углеводного обмена и, в частности, содержания сахара в крови было впервые бесспорно доказано опытами Меринга и Минковского (Mering и Minkowski, 1890; Minkowski, 1893). Как было показано названными учеными, удаление поджелудочной железы у собак вызывает заболевание, вполне напоминающее сахарную болезнь человека. Для объяснения этого факта Мерингом и Минковским была предложена гипотеза, согласно которой поджелудочная железа обладает не только внешней секрецией, но и внутренней, необходимой для нормального течения обмена углеводов в организме. Гипотеза эта была весьма критически воспринята современниками. Прежде всего было совершенно неясно, какими элементами железы осуществляется эта новая, не известная ранее функция поджелудочной железы. Лагесс (Laguesse, 1894) впервые высказал мысль, что она выполняется клеточными элементами, объединенными в островки Лангерганса. Эта мысль была поддержана рядом ученых, однако экспериментальное подтверждение она нашла лишь через несколько лет в опытах Л. В. Соболева (Соболев, 1900, 1902).

Согласно полученным русским патологом данным, перевязка протока поджелудочной железы ведет к перерождению ацинозных клеток; островковые же клетки полностью сохраняются. Этого обстоятельства достаточно, чтобы диабет не развился. Из этих опытов Л. В. Соболев совершенно справедливо заключил, что именно островки Лангерганса являются тем органом, который необходим для нормального течения углеводного обмена. К таким же выводам одновременно с Соболевым пришел и Шульце (Schulze, 1900), сообщивший о своих опытах в краткой заметке.

Несмотря на блестящие исследования Л. В. Соболева, нашедшие подтверждение и в экспериментах других авторов, вопрос



о роли островков Лангерганса в регуляции углеводного обмена не считался разрешенным. Об отсутствии единства мнений в этом вопросе достаточно красноречиво свидетельствуют высказывания Ф. Я. Чистовича (1908) и И. П. Павлова (1912—1913), а также обстоятельный обзор Ломброзо (Lombroso, 1910).

Не считался разрешенным и другой вопрос: если островки Лангерганса в самом деле необходимы для нормального течения обменных процессов, то в чем их функция заключается? Действительно ли они выделяют в кровь какое-то вещество, участвующее в регуляции углеводного обмена, или свою «внутреннюю функцию» они осуществляют иным образом, например, обезвреживая какие-то вещества, образующиеся в организме (Lombroso, 1910).

Для того чтобы предположение о внутренней секреции поджелудочной железы было доказано, необходимо было выделить из нее вещество, которое, будучи введено в кровь, устраняло бы проявления диабета. Но именно этого-то сделать долгое время не удавалось, хотя путь к цели был ясно намечен исследованиями Л. В. Соболева. Лишь в декабре 1921 г. канадский физиолог Маклиод сообщил на заседании Американского физиологического общества о том, что в его лаборатории двум молодым ученым — Бантингу и Бесту — удалось выделить из поджелудочной железы вещество, введение которого излечивает экспериментальный диабет (Banting, Best a. Macleod, 1922). Вскоре было доказано и целебное влияние этого вещества на естественный диабет человека. Оно было названо инсулином.<sup>1</sup>

По своей химической природе, как удалось установить Зангеру и его сотрудникам (Sanger, 1956); этот гормон представляет собой белок, молекулярный вес которого равен 5733. Состоит он из двух полипептидных цепочек, связанных между собой двумя бисульфидными мостиками. Цепочка А состоит из 21 аминокислоты, цепочка В — из 30. Аминокислотный состав инсулина, полученного от животных разных видов, несколько отличается между собой. Так, в инсулине крупного рогатого скота 8—10-е звенья цепочки А представлены аланином, серином и валином, в то время как у свиньи они представлены треонином, серином и изолейцином. Такие вариации в составе инсулина не отражаются на характерных биологических свойствах его.

За 40 лет, протекших со времени получения инсулина канадскими учеными, ему посвящены десятки тысяч исследований. Авторы изучали многообразные влияния его на процессы обмена веществ в здоровом и диабетическом организме.

---

<sup>1</sup> Подробнее об истории открытия инсулина см.: Staub, 1926; Trendelenburg, 1936; Лейбсон, 1946; Генес, 1949а; Баранов, 1949.



Здесь нет, конечно, возможности описывать многообразные эффекты инсулина и излагать многочисленные работы, посвященные их анализу. Мы остановимся лишь на некоторых исследованиях, освещающих один из наиболее разительных эффектов инсулина, — на понижении им содержания сахара в крови.

То, что инсулин вызывает такое понижение, стало очевидным сразу же после того, как он был получен Бантингом и Бестом. Этот эффект может быть без всякого труда воспроизведен на человеке и других позвоночных, хотя, естественно, представители разных классов и видов реагируют на инсулин в различной степени.

Чем же объяснить падение уровня гликемии в результате действия инсулина? Совершенно очевидно, что уже *a priori* эффект этот может быть объяснен двумя причинами: либо глюкоза покидает кровяное русло в большем количестве, чем до введения инсулина, либо она поступает из печени в количестве меньшем, чем это требуется для покрытия потребностей тканей. Какая же причина в действительности лежит в основе понижения содержания сахара в крови в результате действия инсулина? Другими словами, какова локализация его действия? Усиливает ли он поглощение глюкозы потребляющими ее тканями или действует на печень как орган, поставляющий сахар? С этим вопросом и столкнулись ученые сразу же, как был обнаружен гипогликемический эффект инсулина.

По существу, этот вопрос в ином виде стоял перед наукой задолго до того, как был открыт инсулин. Но тогда речь шла о том, отчего повышается содержание сахара в крови при диабете, когда внутренняя секреция поджелудочной железы нарушена: оттого ли, что уменьшается потребление его тканями, или оттого, что он усиленно поступает из печени? Нетрудно убедиться, что между этими вопросами существует интимное родство: первый является позитивной, второй — негативной формулировкой одной и той же дилеммы.

Напомним, что творцом теории «сверхпродукции» является Клод Бернар (Bernard, 1877). Эта теория, следовательно, возникла еще до того, как была установлена связь диабета с нарушением функции поджелудочной железы, и логически вытекала из взглядов Бернара на гликогенную функцию печени и на открытый им «экспериментальный» диабет нейрогенного происхождения. Теория «непотребления» была сформулирована Мерингом и Минковским в их упомянутом выше классическом труде и подробно разработана Минковским (Minkowski, 1893), который привел в ее пользу ряд веских аргументов. Она быстро завоевала симпатии ученых.

Таким образом, к тому моменту, когда был получен инсулин, большинство ученых трактовало панкреатический диабет как

проявления  
нарушения  
нетрудно бы  
гипергликем  
навивает э  
организма  
падает, пото  
шем, чем о  
Такой ва  
лина не тол  
бста, предло  
в первые же  
мона. Опыты  
мулирующее  
(внепеченоч  
1923а), ишь  
печени, убед  
в крови у та  
Бест, Дал, Х  
способствует  
удален желуд  
на месте, не  
в опытах с пе  
или усиливает  
ление было о  
ford, 1922).  
авторами, из  
мышечной тк  
вое десятиле  
ствующее зи  
сывало влия  
(MacLeod, 19  
Что же  
и не оспарив  
не придавал  
Маклиод и  
ные, печени  
способными  
был сделан  
гликогеноли  
воспроизвес  
к неожидани  
и Маклиод (1  
ных собак с  
вовсе



проявление неспособности тканей потреблять углеводы вследствие нарушения внутренней секреции поджелудочной железы. Отсюда нетрудно было сделать вывод, что добытый из нее инсулин устраняет гипергликемию и другие симптомы диабета потому, что он восстанавливает эту утраченную тканями способность. В нормальном же организме содержание сахара в крови под влиянием инсулина падает, потому что ткани начинают поглощать глюкозу в большем, чем обычно, количестве.

Такой взгляд на физиологическую природу действия инсулина не только логически вытекал из классической теории диабета, предложенной Мицковским, но и нашел подтверждение в первые же годы экспериментального изучения добытого гормона. Опыты показали, что инсулин оказывает несомненное стимулирующее действие на потребление глюкозы периферическими (внепеченочными) тканями. Так, Мани и Магат (Mann a. Magath, 1923a), испытывая влияние инсулина на собаках, лишенных печени, убедились, что неизбежное падение содержания сахара в крови у таких животных ускоряется под влиянием инсулина. Бест, Дэл, Хэт и Маркс (Best et al., 1926) показали, что инсулин способствует использованию глюкозы животными, у которых удален желудочно-кишечный тракт, печень же, хотя и оставлена на месте, не функционирует. Бэри и Дэл (Burn a. Dale, 1924) в опытах с перфузией задней конечности собаки нашли, что инсулин усиливает потребление глюкозы мышцами. Подобное же усиление было обнаружено и в опытах на сердце (Hurburn a. Latchford, 1922). Аналогичные результаты были получены и другими авторами, изучавшими влияние инсулина на поглощение глюкозы мышечной тканью. Все эти факты способствовали тому, что в первое десятилетие экспериментального изучения инсулина первенствующее значение в его действии большинство авторов приписывало влиянию на периферические, точнее мышечные, ткани (Macleod, 1926; Staub, 1930).

Что же касается печени, то влияние на нее инсулина, хотя и не оспаривалось, но особенно большого значения этому влиянию не придавалось. Не оспаривалось оно потому, что, как показали Маклиод и Нобл (Macleod a. Noble, 1923), диабетические животные, печень которых лишена гликогена, оказываются вновь способными откладывать его, если ввести инсулин. Из этого факта был сделан логический вывод, что инсулин оказывает на процесс гликогенолиза в печени тормозящее влияние. Однако попытки воспроизвести этот эффект на нормальных животных привели к неожиданному результату. Уже в первых же опытах Мак Кормик и Маклиод (McCormick a. Macleod, 1923) убедились, что у нормальных собак содержание гликогена в печени под влиянием инсулина вовсе не увеличивается. Это же подтвердили и другие авторы



(Бабкин, 1923; G. Cori et al., 1923), а Дэдли и Мэрриан (Dudley a. Marrian, 1923), используя для опытов хорошо упитанных кроликов, не только не обнаружили увеличения концентрации гликогена в печени после введения инсулина, но даже констатировали отчетливое уменьшение ее. Попытки доказать, что под влиянием инсулина в печени у нормальных животных происходит накопление гликогена, предпринимались в последующие годы неоднократно, однако и они в преобладающем большинстве случаев заканчивались неудачей. Как правило, содержание гликогена в печени оказывалось даже меньшим, чем в контроле.

Таким образом, экспериментальный анализ влияния инсулина привел авторов к заключению, что он, с одной стороны, действует на периферические ткани, стимулируя потребление ими глюкозы, с другой — оказывает очень непостоянное действие на печень. Так, Маклюд писал, что «печень не играет какой-либо важной роли в эффекте инсулина» (MacLeod, 1926, стр. 314). Подобное же утверждение мы находим в других сводках: «Хотя инсулин и влияет на содержание гликогена печени, но не этим путем вызывается специфическая и быстро наступающая гипогликемия» (Бочкарев, 1929, стр. 86); «Влияние инсулина на печень является, поскольку речь идет не о собственном обмене печеночной клетки, вторичным» (Staub, 1930, стр. 655). Несколько более осторожный итог подводит Корн: «Ускорение окисления сахара крови в тканях и превращение его в гликоген в мышцах и торможение печеночного гликогенолиза являются, по-видимому, твердо установленными эффектами инсулина. Но является ли один из этих эффектов основным или такими являются все три? Эта проблема остается неразрешенной» (Cori, 1931, стр. 251).

С тех пор прошло еще 30 лет. Хотя многое в действии гормона за это время прояснилось, еще немало вопросов остается разрешить ученым.

Нельзя считать окончательно решенным вопрос о локализации действия инсулина. Если действие его на мышечную ткань не подлежит сомнению (последующими исследованиями это было подтверждено и изучено более детально), то в вопросе о влиянии инсулина на печень до сих пор царит разногласие. Не выясненными остаются многие другие вопросы: какова судьба глюкозы, в избытке поглощенной тканями; на какие биохимические системы оказывает влияние инсулин; каков интимный механизм его действия; как реагирует на инсулин нервная система и какова ее роль в возникновении гипогликемии? Все эти вопросы мы попытаемся коротко осветить.

Прежде всего, каковы факты, подтверждающие действие инсулина на мышцы? Таких фактов много. Они получены при изучении влияния гормона в условиях и *in vivo*, и *in vitro*.



В главе II были приведены данные Соскина и Левина, доказывающие, что использование глюкозы животными с удаленными внутренностями зависит при прочих равных условиях от уровня гликемии. Чем выше уровень, тем больше глюкозы поглощается мускулатурой, которая составляет у эвисцерированного животного примерно половину веса тела. Эта зависимость может быть обнаружена и у животного с предварительно удаленной поджелудочной железой. Однако использование глюкозы при одном и том же содержании сахара в крови у диабетического животного меньше, чем у нормального. Очевидно, инсулин, хотя и не является необходимым для использования глюкозы мышцами, но облегчает ее переход в ткани. Правда, при введении инсулина недиабетическим эвисцерированным животным инсулин не оказывал такого эффекта. Авторы полагают, что это объясняется достаточным количеством в тканях собственного гормона (Soskin a. Levine, 1937, 1940, 1946). Лишь незначительные изменения в поглощении глюкозы крови эвисцерированными животными под влиянием инсулина смог констатировать также де Дюв (de Duve, 1945). Он пользовался разработанной им и Букертом методикой, где поглощение глюкозы тканями определяется по ее количеству, которое необходимо ввести животному, чтобы уровень гликемии оставался во время опыта в пределах нормы. По-видимому, как эта методика, так и использованная Соскиным и Левиным недостаточны точны для доказательства стимулирующего влияния инсулина на поглощение глюкозы внепеченочными тканями в опытах *in vivo*.

Более отчетливые данные были получены авторами, вводившими эвисцерированным животным радиоактивную глюкозу, меченную по углероду (Drury et al., 1951; Wick et al., 1951; Levin a. Weinhouse, 1958). Этот метод дал возможность не только убедиться в том, что инсулин способствует переходу глюкозы во внепеченочные ткани, но и выяснить, какова судьба введенной глюкозы, о чем речь пойдет впереди.

Факт усиленного перехода глюкозы в мышцы под влиянием инсулина был также подтвержден в опытах на аспиктомизированных животных (Казимирова, 1952). Правда, само по себе определение артерио-венозной разницы не может дать точного ответа, так как, во-первых, кроме разницы в концентрации глюкозы, необходимо учитывать изменение скорости кровотока, а во-вторых, в целом организме вступают в действие другие факторы и прежде всего факторы, противодействующие гипогликемии (см. главу VII).

Именно этим следует объяснить различие выводов, к которым пришли, с одной стороны, З. Н. Казимирова, с другой — С. Г. Генес (1949б, 1949в).



Особенно убедительные данные по рассматриваемому вопросу были получены в опытах с изолированными органами. Авторы этих работ следовали по тому же экспериментальному пути, что и упомянутые выше Бэрн и Дэл, Хэпберн и Лэчфорд (см. стр. 129); они пользовались лишь более совершенной методикой. Принципиально они пришли к тем же результатам, что и их предшественники, как в опытах с перфузией скелетных мышц (Lundsgaard et al., 1939в), так и в опытах на сердце (Bleehen a. Fisher, 1954) и матке (Hopkinson a. Kerby, 1955). Опыты показали, далее, что сердце диабетических животных меньше поглощает глюкозы из окружающей среды, чем сердце нормальных (Cruickshank, 1936). Это оказалось справедливым не только для изолированного сердца, но и для сердца, оставленного *in situ* как у животных (Ungar et al., 1955), так и у человека (Goodale et al., 1951).

Многочисленные данные, доказывающие действие инсулина на мышечную ткань, были добыты в опытах на изолированной диафрагме крысы. Факт увеличенного поглощения глюкозы изолированной диафрагмой был впервые установлен Геммиллом (Gemmill, 1940) и подтвержден многочисленными авторами (Krahl a. Cori, 1947; Villee a. Hastings, 1949, и др.). Этот эффект оказался настолько разительным, что был положен в основу определения инсулиновой активности плазмы (Groen et al., 1952; Vallance-Owen a. Hurlock, 1954; Randle, 1954, 1957, и др.). Изолированная диафрагма крысы является в настоящее время распространенным объектом для изучения многообразных факторов, влияющих на поглощение глюкозы мышечной тканью в отсутствие и с добавлением инсулина (Liébecq, 1954; Morgan et al., 1959; Buse a. Buse, 1959, и др.).

Инсулин, для того чтобы оказать свое действие, должен вступить в прочную связь с тканью. Этот факт был установлен Стэди и его сотрудниками в многочисленных опытах, в которых применялся гормон, меченный по сере ( $S^{35}$ ) или по йоду ( $I^{131}$ ) (Stadie a. Vaughan, 1952; Stadie, 1954). Расчеты показывают, что одно и то же количество инсулина, вступившего в связь с диафрагмой, вызывает одинаковый метаболический эффект, независимо от того, проводится ли опыт *in vitro* или инсулин вводится крысе до изъятия диафрагмы (Stadie et al., 1953).

Какова же судьба глюкозы, поглощенной мышцей добавочно под влиянием инсулина? И опыты *in vitro*, и опыты *in vivo* не оставляют сомнения, что какая-то часть ее превращается в гликоген. Стимуляция инсулином синтеза гликогена изолированной диафрагмой была показана рядом авторов (Gemmill a. Hamman, 1941; Hechter, Levine a. Soskin, 1941; Stadie a. Zapp, 1947). Количество образовавшегося гликогена зависит, естественно, от многих условий. В значительной мере оно определяется коли-

чеством и  
микрогра  
(Stadie,  
происх  
кратковр  
вращаетс  
чение 30  
влиянием  
(Brown e  
шейся в  
ции (Lag  
рованной  
жидкости  
синтезиро  
лимоля к  
Увели  
было пок  
масса гли  
инсулина  
Если  
обнаружи  
козы гли  
наблюдае  
менее фак  
действия  
для того  
большие к  
ровать ме  
были вып  
интактны  
не был о  
инсулин,  
a. Weinho  
Больш  
об усиле  
немало по  
животном  
в которых  
коэффицие  
(Cori, 1931  
ведены ве  
сулина на  
введении  
окисленна  
дился инс



чеством инсулина, вступившего в соединение с тканью. На каждый микрограмм инсулина синтезируется добавочно 3—4 мг гликогена (Stadie, 1954). Большое значение имеет состав среды, в которой происходит инкубация диафрагмы (Beloff-Chain et al., 1954). При кратковременных опытах, по-видимому, больше глюкозы превращается в гликоген, чем при длительных. При инкубации в течение 30 мин., около 75% глюкозы, добавочно поглощенной под влиянием инсулина, может быть обнаружено в виде гликогена (Brown et al., 1952). Еще больший процент глюкозы, превратившейся в гликоген (до 90%), был найден при 10-минутной инкубации (Larner et al., 1960). Интересно, что синтез гликогена изолированной диафрагмой связан с переходом калия из межклеточной жидкости во внутриклеточную; по расчетам на каждый миллиграмм синтезированного гликогена переходит внутрь клеток 4.5 миллимоля калия (Calkins et al., 1954).

Увеличение концентрации гликогена под влиянием инсулина было показано и в опытах на сердце (Cruickshank, 1936). Главная масса гликогена, которая добавочно откладывается под влиянием инсулина, относится к его свободной фракции (Hejninger, 1957).

Если в условиях опыта *in vitro* разным авторам удавалось обнаружить неодинаковое количество синтезированного из глюкозы гликогена, то, естественно, в условиях целого животного наблюдаются в этом отношении еще большие колебания. Тем не менее факт увеличения мышечных резервов гликогена в результате действия инсулина не подлежит сомнению (Bridge, 1938). Однако для того чтобы обнаружить эффект, приходится вводить довольно большие количества глюкозы. Этого можно избежать, если инъецировать меченую глюкозу. Как указывалось выше, такие опыты были выполнены как на эксцизированных животных, так и на интактных. Хотя прирост гликогена в процентном отношении и не был очень велик, но активность его у животных, получавших инсулин, во много раз превосходила активность в контроле (Levin a. Weinhouse, 1958).

Большие разногласия вызывал до недавнего времени вопрос об усилении инсулином окисления глюкозы. Было предпринято немало попыток доказать такое усиление как в опытах на целом животном, так и в опытах *in vitro*. Опыты на целом животном, в которых расчеты строились в большей мере на дыхательном коэффициенте, были признаны в дальнейшем неубедительными (Cori, 1931; Soskin a. Levine, 1946). Все же в последние годы приведены веские доводы в пользу стимулирующего влияния инсулина на окисление глюкозы. Уик и соавторы показали, что при введении меченой глюкозы эксцизированным кроликам часть ее, окисленная до  $\text{CO}_2$ , отчетливо больше у животных, которым вводился инсулин, хотя различие обнаруживается не сразу, а лишь



через 6—7 час. Авторы по этому поводу замечают: «Впервые мы располагаем положительным доказательством, что инсулин увеличивает сгорание глюкозы внепеченочными тканями, — мнение, которое было весьма распространено с раннего периода пользования инсулином, но оно никогда не имело под собой прочной экспериментальной основы» (Wick et al., 1951, стр. 687). Такой вывод хорошо согласуется с опытами на диабетических животных (Feller et al., 1951; Stetten et al., 1951). Этими опытами установлено, что у животных, страдающих диабетом, введенная меченая глюкоза окисляется в меньшей степени, чем у нормальных.

Попытки доказать увеличение окислительных процессов под влиянием инсулина в опытах *in vitro* также предпринимались неоднократно, однако, как правило, они заканчивались неудачей. Особняком стоят результаты опытов Альгрена (Ahlgren, 1923) и Эйлера (Euler, 1930), а также Кребса и Иглстона (Krebs a. Egglston, 1938). Альгрэн для суждения об окислительных процессах пользовался методом восстановления метиленовой синьки. Ни глюкоза сама по себе, ни инсулин не ускоряли процесса, но, будучи прибавлены вместе, они оказывали отчетливый положительный эффект. Эйлер пользовался распространенной газометрической методикой. Если ткани помещать в условия гипоксии, то, как он утверждает, небольшие количества инсулина увеличивают потребление кислорода мышечной, а также нервной тканью. Однако приведенная автором таблица не производит столь отчетливого впечатления, как он об этом пишет. Кребс и Иглстон использовали в своих опытах измельченную грудную мышцу голубя и обнаружили положительное влияние инсулина на ее дыхание. Этот результат был подтвержден другими авторами, в частности Шором и Баркером (Shorr a. Barker, 1939). Однако такой эффект смогли обнаружить только на измельченной грудной мышце голубя, но не цыпленка. На мышцах млекопитающих также не удалось получить искомого эффекта.

В опытах *in vitro*, так же как и в опытах *in vivo*, убедительные данные были получены лишь при использовании радиоактивной глюкозы. Рядом авторов было показано, что изолированная диафрагма диабетических животных окисляет глюкозу в заметно меньшем количестве, чем диафрагма нормальных животных. Инсулин, прибавленный к инкубационной среде, усиливает окисление глюкозы (Villem a. Hastings, 1949; Sachs a. Sinex, 1953). Далее было показано усиление окисления глюкозы под влиянием инсулина изолированными волокнами скелетных мышц (Beatty et al., 1960).

Мы не будем останавливаться на превращении глюкозы в другие вещества, в частности в промежуточные продукты углеводного обмена. В какой-то мере этот вопрос будет затронут дальше. Здесь



нам важно было лишь привести факты, доказывающие, что мышечная ткань, которая составляет значительную часть тела, реагирует на инсулин, усиленно поглощая глюкозу крови, превращая ее частично в гликоген, частично окисляя ее.

Можно ли целиком объяснять действием инсулина на мышцы вызываемый им гипогликемический эффект? Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо взвесить другую возможность. Как мы указывали выше, по вопросу о роли печени в инсулиновой гипогликемии мнения авторов расходятся. Если к концу первого десятилетия изучения инсулина складывалось впечатление, что печень играет лишь второстепенную роль, то в последующие годы стали раздаваться громкие голоса, толкующие явления совершенно иначе. Нам необходимо поэтому рассмотреть доводы сторонников преимущественно печеночной локализации инсулинового эффекта.

Несомненно, в большой мере недооценка роли печени в реакции организма на инсулин объясняется господством в клинике диабета в первые десятилетия текущего века теории «непотребления углеводов». В науке, однако, стали накапливаться факты, противоречащие этой теории. Так, Манн и Магат (Mann a. Magath, 1923b) показали, что удаление печени вызывает уменьшение содержания сахара в крови не только у нормальных животных, но и у страдающих панкреатическим диабетом. Следовательно, выпадение функции поджелудочной железы не лишает ткани способности использовать углеводы. Можно поэтому говорить лишь о меньшем потреблении углеводов, а не о «непотреблении».

Далее, теория Минковского подверглась резкой критике и с других позиций. В качестве классических аргументов, приводившихся в ее пользу, фигурировали следующие. Если ввести в диабетический организм определенное количество углеводов, то они в том же количестве будут выделены с мочой. Вся образуемая в организме глюкоза также полностью выводится почками, о чем свидетельствует неизменное отношение количества выделенной глюкозы к количеству выделенного азота ( $D : N$ ). Если в здоровый организм ввести углеводы, дыхательный коэффициент ( $RQ$ ) поднимется до единицы; при введении углеводов в диабетический организм этого не наблюдается. Мышцы диабетиков неспособны синтезировать гликоген. Накапливающиеся в организме ацетоновые тела являются следствием неполноценного окисления жиров, что в свою очередь происходит из-за неспособности организма окислять углеводы («жиры горят в пламени углеводов»). Эти аргументы сторонников теории «непотребления углеводов» оказались в свете новых данных несостоятельными, как покоящиеся на ложных предпосылках. Наиболее важной из таких ложных предпосылок является необоснованное убеждение, что жиры в живот-



ном организме неспособны превращаться в углеводы, и что единственным источником глюкозы в диабетическом организме, не получающем углеводной пищи, являются белки (подробнее см.: Генес, 1944; Soskin a. Levine, 1946).

Наконец, приведенными выше опытами Соскина и Левина было показано, что внепеченочные ткани панкреатомированных животных могут поглощать столько же глюкозы, сколько нормальные, но лишь при более высоком уровне гликемии. И действительно, С. Г. Генес и его сотрудники, пользуясь приемом ангиостомии, в многочисленных опытах нашли, что периферические ткани диабетических животных поглощают не меньше глюкозы крови, чем нормальные (Генес, 1939, 1940, 1944, 1948).

Все вместе взятое привело к отказу от классических представлений Минковского в понимании диабета и к поискам новых доказательств роли печени в его происхождении. Вместе с тем были выполнены многочисленные эксперименты, направленные к выяснению роли ее в эффекте инсулина.

Тот факт, что пониженное содержание сахара в крови, вызванное инсулином, само по себе влияет на гликогенную функцию печени, побудил некоторых ученых изучать действие гормона, исключив при этом гипогликемию. Это достигается тем, что наряду с инсулином в организм вводится глюкоза. Такого рода метод особенно тщательно разработали бельгийские ученые (de Duve, 1945; Bouckaert et de Duve, 1947). Для решения вопроса о том, в какие органы уходит под влиянием инсулина вводимый сахар — в печень или в другие части тела, авторы поступали следующим образом. Они определяли, какое количество глюкозы надо вводить беспеченочным собакам в течение 80 мин. на 1 кг веса, чтобы поддерживать уровень сахара в крови на нормальной высоте. Это, очевидно, то количество, которое у нормальных собак выделяется в кровь печенью. По их данным, оно равно в среднем 0.32 г/кг/80 мин. Далее они вводили инсулин беспеченочным собакам и нашли, что в этом случае компенсационная доза, необходимая для поддержания сахара крови на нормальном уровне, равна 0.40 г/кг/80 мин. Следовательно, внепеченочные ткани способны удерживать добавочно, под влиянием инсулина, только 0.08 г/кг/80 мин. Если же ввести ту же дозу инсулина интактному животному, то для поддержания уровня гликемии на нормальной высоте требуется глюкозы 1.70 г/кг/80 мин. Учитывая, что печень в физиологических условиях выделяет 0.32 г/кг/80 мин., можно считать, что под влиянием большой дозы инсулина ею удерживается 2.02 г/кг/80 мин., т. е. в 25 раз больше, чем внепеченочными тканями. Конечно, из этих опытов нельзя делать вывод, что это количественное соотношение между глюкозой, поглощенной из крови печенью и поглощенной про-

чими т  
дятся б  
все же  
печень  
сулин.  
Прот  
весьма  
предпос  
глюкозы  
оказала  
нечности  
ного (La  
какой-то  
тканями.  
признава  
возражен  
производ  
и другое  
метод де  
результаты  
пенсацион  
интактны  
различия  
постями,  
гард прих  
Неодно  
о печеноч  
не повреж  
стомирова  
в концент  
до и посл  
Генесом п  
под влиян  
но даже ув  
получены  
выделение  
что говори  
Парадокса  
объясняет  
вполне сп  
на печень,  
сахара, че  
действию н  
замирова, н  
1952; Ashm



чими тканями, действительно и для случаев, когда инсулин вводится без соответствующей компенсации глюкозой. Однако они все же дают основание признать, что и в обычных условиях печень играет весьма важную роль в ответе организма на инсулин.

Против работ бельгийской школы физиологов было выдвинуто весьма серьезное возражение. В своих опытах они исходят из предпосылки, что печень не оказывает влияния на потребление глюкозы периферическими тканями. Между тем эта предпосылка оказалась неверна. Потребление глюкозы крови мышцами конечности у экцидированного животного меньше, чем у интактного (Lang et al., 1954). Печень выделяет, по-видимому, в кровь какой-то фактор, который способствует потреблению глюкозы тканями. Де Дюв в более позднем выступлении (de Duve, 1956), признавая указанные данные правильными, все же отверг это возражение, так как опыты американских и бельгийских авторов производились при различном уровне гликемии. Отверг де Дюв и другое возражение. Лундсгард (Lundsgaard, 1954) применил метод де Дюва и соавторов в опытах на кошках и получил результаты совсем иные. Он не нашел существенной разницы в компенсационной дозе глюкозы между беспеченочными кошками и интактными в условиях действия инсулина. По мнению де Дюва, различие результатов следует объяснять либо видовыми особенностями, с чем вряд ли можно согласиться, либо тем, что Лундсгард применял в своих опытах наркоз.

Неоднократно предпринимались попытки разрешить вопрос о печеночной локализации действия инсулина в опытах на целом, не поврежденном организме. Опыты эти, проводившиеся на ангиостомированных животных, сводились к определению разницы в концентрации глюкозы в крови портальной и печеночной вен до и после введения инсулина. Такие опыты были выполнены Генесом и сотрудниками (Генес, 1944). Они нашли, что печень под влиянием гормона не только не уменьшает секрецию сахара, но даже увеличивает ее. Это стояло в противоречии с результатами, полученными ими же на диабетических животных. У последних выделение сахара печенью было также больше, чем у нормальных, что говорило в пользу печеночной теории происхождения диабета. Парадоксальные результаты на здоровых животных С. Г. Генес объясняет вторичным эффектом гипогликемии. Это объяснение вполне справедливо, однако если инсулин действительно влияет на печень, то должен быть момент, когда она выделяет меньше сахара, чем в норме. Иначе гипогликемию нельзя приписывать действию на нее. Однако ни Генес с сотрудниками, ни З. Н. Казмирова, ни Ашмор и его сотрудники (Генес, 1944; Казмирова, 1952; Ashmore et al., 1958) такого влияния на градиент глюкозы



в крови воротной и печеночной вен не наблюдали. Более успешными оказались исследования Бонди, Бирна и их соавторов (Bondy et al., 1949; Bearn et al., 1952). Как указывалось на стр. 65, эти авторы производили свои наблюдения на людях, причем учитывалась не только разница в содержании глюкозы в крови, поступающей в печень и покидающей ее, но и скорость кровотока.

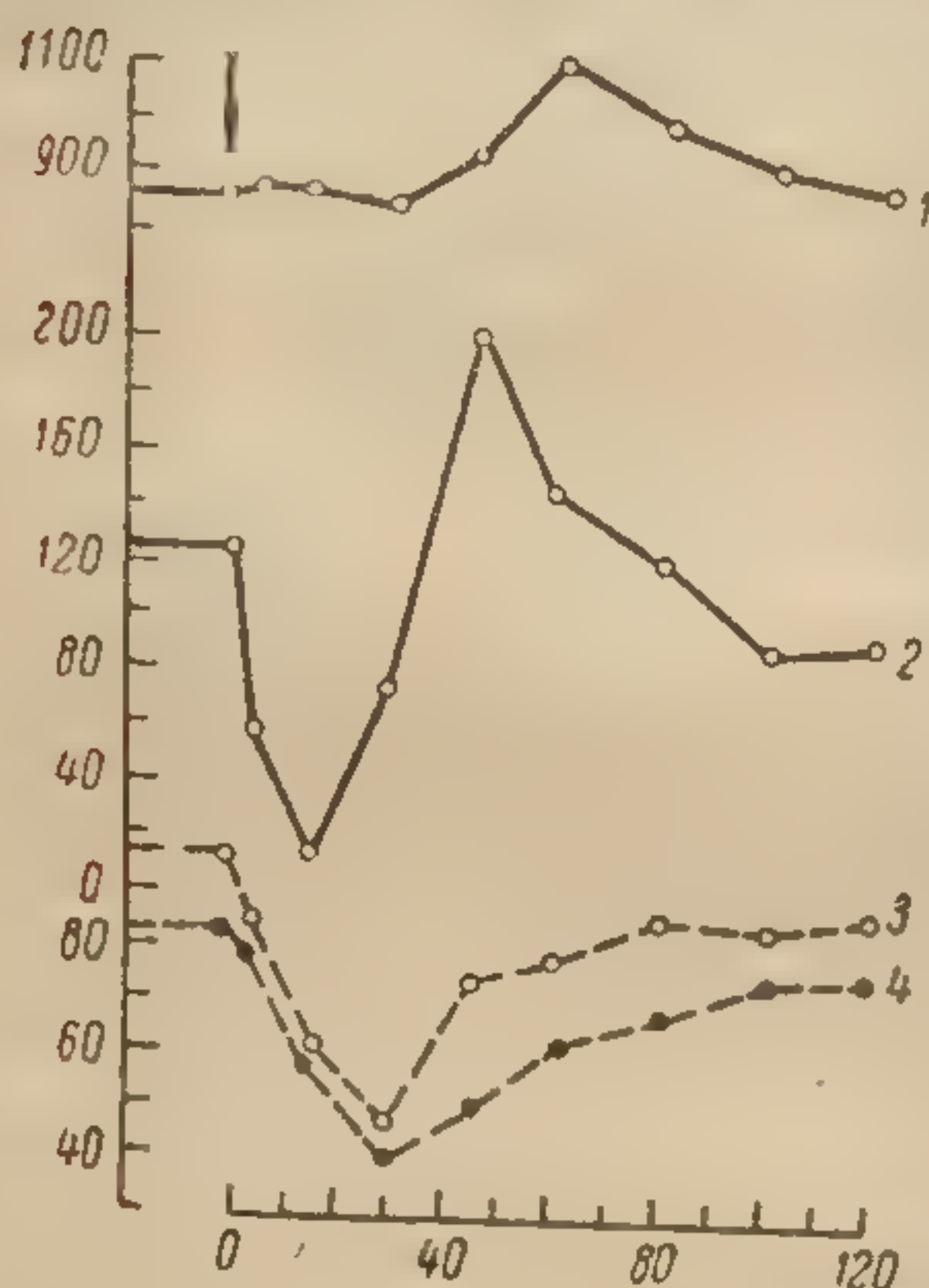


Рис. 10. Влияние инсулина на кровоток и выделение сахара печенью у здорового человека. (Bearn et al., 1952).

По оси ординат: 1 — скорость кровотока (в мл/м<sup>2</sup>/мин.); 2 — выделение глюкозы печенью (в мг/м<sup>2</sup>/мин.); 3 — концентрация глюкозы в крови печеночной вены (в мг%); 4 — концентрация глюкозы в артериальной крови (в мг%). Стрелка — введение инсулина. По оси абсцисс — время (в мин.).

ный результат приходится относить не только к печени, но и ко всей чревной области. Авторы считают, что это обстоятельство не может существенно влиять на полученные результаты. Однако с таким толкованием не все согласны. Шумэкер и соавторы (Shoemaker, Mahler a. Ashmore, 1959) определяли отдельно концентрационный градиент, относящийся ко всей чревной области и к печени. Первый, по их данным, действительно уменьшается, второй же даже слегка увеличивается. Однако приводимые ими данные не очень убедительны, и выводы Бирна и сотрудников

При помощи такой методики удалось установить, что инсулин сразу же после того, как он введен, вызывает отчетливое уменьшение выделения глюкозы печенью. Примерно через 30 мин. уменьшение сменяется увеличением (рис. 10). По расчетам Бирна и соавторов, общее содержание глюкозы в крови и в сообщаемой с ней жидкости («глюкозный котел») падает на 10.3 г, причем 6.2 г поглощается дополнительно внепеченочными тканями, а на 4.1 г печень уменьшает секрецию. Другими словами, на 60% падение содержания сахара в крови обусловлено усиливающимся поглощением глюкозы тканями, а на 40% — задержкой выделения ее печенью.

Опыты Бирна и его соавторов, как и группы Бонди, весьма убедительны, однако они обладают одним серьезным недостатком. Дело в том, что концентрационный градиент глюкозы по этой методике определяется не по разнице содержания ее в крови печеночной и портальной вен, а по разнице концентрации в крови печеночной вены и общей артериальной крови. Таким образом, найден-

пока  
опыт  
и  
доже  
et al.  
клетч  
распр  
фичес  
Актив  
глюкоз  
ее по  
специф  
в плаз  
чени и  
цифиче  
ливаетс  
истокс  
мозит п  
однако,  
ный от  
допущен  
время о  
(Steele,  
радиоак  
новой м  
меченой  
инфузия  
оставала  
цифичес  
поступле  
1959).  
Тщате  
методики  
более бы  
чени, то  
уменьшен  
деление е  
инсулина  
и уровень  
отчетливо  
зом, из эт  
словлена  
а не задер  
печень не  
не значит.



пока нельзя считать опровергнутыми. Желательны дальнейшие опыты в этом направлении.

Принципиально новый путь разрешения проблемы был предложен американскими исследователями (Steele et al., 1956; Dunn et al., 1957; Wall et al., 1957a). Используемый ими метод заключается во введении небольшой дозы меченой глюкозы. Она распределяется по всему «глюкозному пространству», и по специфической активности можно судить обо всем «глюкозном котле». Активность эта постепенно падает, так как в ткани переходит глюкоза, заключающая в себе как  $C^{12}$ , так и  $C^{14}$ , а из печени взамен ее поступает только немеченая глюкоза. По скорости падения специфической активности, с учетом концентрации глюкозы в плазме, можно заключить, сколько глюкозы поступает из печени и сколько переходит в ткани. Если на фоне падающей специфической активности ввести инсулин, то падение приостанавливается и на некоторое время образуется плато. Этот факт был истолкован авторами как свидетельство того, что инсулин тормозит поступление глюкозы из печени. Такое толкование встретило, однако, возражения. Дело в том, что методика эта дает правильный ответ только при некоторых допущениях. Одним из таких допущений является неизменность «глюкозного пространства» во время опыта. На самом деле оно в некоторых случаях меняется (Steele, 1959; Wrenshall a. Hetenyi, 1959). Методика с введением радиоактивной глюкозы была поэтому усовершенствована. По новой методике также прежде всего вводится небольшая доза меченой глюкозы, но в дальнейшем производится постоянная инфузия ее с такой скоростью, чтобы специфическая активность оставалась постоянной. В этих условиях всякое изменение специфической активности будет свидетельствовать об изменении поступления глюкозы из печени (Steele, 1959; de Bodo et al., 1959).

Тщательные исследования, выполненные с применением этой методики, показали, что введение инсулина ведет к немедленному, более быстрому переходу глюкозы в ткани. Что же касается печени, то лишь в отдельных опытах в первые минуты происходит уменьшение выделения сахара. В большинстве же опытов выделение его происходит с той же скоростью, что и до введения инсулина. В период же, когда инфузия инсулина прекращена и уровень гликемии возвращается к норме, можно констатировать отчетливое увеличение выделения сахара печенью. Таким образом, из этих данных следует, что инсулиновая гипогликемия обусловлена усиленным переходом глюкозы во внепеченочные ткани, а не задержкой поступления ее из печени. Но значит ли это, что печень не принимает в гипогликемическом эффекте участия? Нет, не значит. Инсулин, очевидно, оказывает на нее «сдерживающее



влияние», так как в противном случае она должна была бы в ответ на гипогликемию выбросить сахар в увеличенном количестве как вследствие существования местного гомеостатического механизма, так и в результате мобилизации симпато-адреналовой системы (подробнее см. главу VII). Такой вывод из описываемых опытов хорошо согласуется с изложенными выше данными, полученными на интактных нормальных животных (Ashmore et al., 1958; Shoemaker, Mahler a. Ashmore, 1959).

Остановимся еще на одной стороне рассматриваемого нами вопроса о влиянии инсулина на печень. Выше указывалось, что одним из эффектов инсулина, который был установлен вскоре же после его открытия, является увеличение содержания гликогена в печени у диабетических животных; у нормальных же животных большинству авторов этого констатировать не удавалось.

Это было подтверждено и последующими исследователями (Corkill, 1932; Rathery et al., 1932; de Bodo a. Neuwirth, 1933; Bürger u. Kohl, 1935; Swensson, 1945, и др.) и вызвало в большой мере скептическое отношение к участию печени в реакции на инсулин.

Однако скептические выводы, которые были сделаны из этого факта, не обоснованы. Как подчеркивалось не раз, в условиях пониженного содержания сахара в крови возникают вторичные реакции. Они ведут к усилению гликогенолиза, и, таким образом, первичный эффект инсулина оказывается замаскированным. Кроме того, большинство препаратов инсулина содержит вещество, стимулирующее распад гликогена (см. стр. 153), и это также нарушает чистоту опыта. Возможно, что из-за последнего обстоятельства не удавалось добиться отложения гликогена даже в тех опытах, когда гипогликемия была устранена (de Bodo a. Neuwirth, 1933; Bridge, 1938). Следует заметить, что указанные объяснения, хотя они приводятся обыкновенно сторонниками печеночной локализации действия инсулина, на самом деле содержат в себе допущение внепеченочного его действия. Если бы причина понижения содержания сахара в крови заключалась только в печени, то такое понижение могло бы наступить лишь тогда, когда первичный эффект пересилил вторичный, т. е. когда гликогенолиз был бы заторможен.

Но надо иметь в виду и другое. Торможение гликогенолиза должно привести к накоплению гликогена в печени только в том случае, если интенсивность гликогеногенеза в печени при этом не изменится. В действительности это условие не соблюдается. Факты говорят о том, что инсулин подавляет гликогеногенез как из жира, так и из белка. Более того, инсулин стимулирует переход углеводов в жиры (Vendég, 1936, 1940; Stetten a. Klein, 1945, 1946; Лейтес и Якушева, 1948; Chernick et al., 1950). Образовавшийся

жир в  
чен. д  
судьбу  
равым  
из того  
к нако  
тормози  
глюкозы  
Мы  
к которо  
увеличен  
находит  
гликеми  
Но если  
взгляда,  
А в лите  
Целом  
условия,  
нием инс  
1925; Gol  
и др.). Н  
ратории  
Авторы  
суток. Гл  
стоянн  
содержал  
перерезал  
держанне  
в среднем  
с  $3.42 \pm 0$   
происходи  
водного р  
доказано  
глюкозу,  
В поли  
ходятся и  
в главе VI  
стадиях ра  
ливое нако  
вероятност  
низмы, ме  
и поэтому  
виде.  
Все при  
оказывает



жир в зависимости от обстоятельств либо откладывается в печени, либо транспортируется в жировое депо. Вообще понять судьбу углеводов в печени, игнорируя интимную связь их с жировым обменом, невозможно (Лейтес, 1940, 1952, и др.). Поэтому из того обстоятельства, что введение инсулина обычно не приводит к накоплению гликогена в печени, вовсе не следует, что он не тормозит гликогенолиз или не стимулирует поступление в нее глюкозы крови.

Мы видим, таким образом, что отрицательный результат, к которому пришло большинство авторов, пытавшихся обнаружить увеличение запасов гликогена в печени после введения инсулина, находит свое объяснение, даже если усматривать причину гипогликемии целиком или частично в действии гормона на печень. Но если отрицательный результат не требует отказа от такого взгляда, то положительный исход опыта говорит в его пользу. А в литературе имеется немало и положительных данных.

Целому ряду авторов удалось в прошлом подыскать такие условия, при которых содержание гликогена в печени под влиянием инсулина увеличилось (Collazo et al., 1924; Frank et al., 1925; Goldblatt, 1929; Corkill, 1930; Hédon et Liubatières, 1938, и др.). Но особенно убедительные данные были получены в лаборатории Букерта (Legrand et al., 1948; Hoet et Tyberghein, 1951). Авторы использовали в опытах кроликов, голодавших не менее суток. Гликемию они поддерживали на нормальном уровне постоянной инфузией глюкозы. Применявшийся ими инсулин не содержал глюкагона (см. ниже). Хэт и Тибергейн впридачу еще перерезали чревные нервы. В опытах Леграна и соавторов содержание гликогена в печени увеличилось под влиянием инсулина в среднем с  $0.79 \pm 0.1$  до  $1.80 \pm 0.19\%$ , в опытах Хэт и Тибергейна — с  $3.42 \pm 0.51$  до  $4.08 \pm 0.54\%$ . То, что образовавшийся гликоген происходит из глюкозы крови, а не из каких-либо продуктов углеводного распада, которые могли образоваться в мышцах, было доказано Хэрсом (см. de Duve, 1956), который вводил кроликам глюкозу, меченную по первому углероду.

В полном соответствии с данными, приведенными выше, находятся и наши данные, которые будут подробно изложены в главе VIII. Нами было показано, что на сравнительно ранних стадиях развития куриных эмбрионов инсулин вызывает отчетливое накопление гликогена в печени (Лейбсон, 1951). По всей вероятности, на этих стадиях еще недостаточно развиты механизмы, мешающие проявлению действия инсулина на печень, и поэтому эффект его может быть обнаружен в первичном, чистом виде.

Все приведенные выше факты говорят о том, что инсулин оказывает несомненное влияние на печень. Однако некоторые



авторы считают все же, что такое влияние является вторичным, опосредованным, а не прямым, как на мышцы (Levine a. Fritz, 1956). Основным аргументом, приводимым в пользу такого взгляда, является невозможность или во всяком случае чрезвычайная трудность воспроизведения эффектов инсулина на срезах печени. Существуют, следовательно, явные отличия между опытами *in vitro* на печени и мышцах, в частности на диафрагме. Ряд авторов, например, пытался добиться стимулирующего действия инсулина на синтез гликогена срезами печени. Однако четкий положительный результат удалось получить только де Дюву с сотрудниками (Berthet et al., 1954; de Duve, 1956). Даже те, кто сначала опубликовали положительные данные, в дальнейшем не смогли их воспроизвести (Hastings et al., 1952; Renold et al., 1955). Лишь в отдельных случаях удалось наблюдать на срезах печени и другие метаболические эффекты инсулина, например стимуляцию включения радиоактивного ацетата в жирные кислоты (Bloch a. Kramer, 1948, и др.; см.: Renold et al., 1956). Трудность получения эффекта инсулина на срезах печени, однако, не может служить доводом против непосредственного действия гормона на нее. Во-первых, имеются все-таки положительные данные, которые нельзя игнорировать. Во-вторых, нельзя терять из виду, что метаболические процессы, совершающиеся в печеночной клетке, гораздо более разнообразны и разнохарактерны, чем процессы в мышечной клетке. Глюкоза, поступающая в мышечную клетку, превращается в глюкозо-6-фосфат. Последний затем либо синтезируется в гликоген, либо направляется по пути гликолиза, но он не может превратиться непосредственно вновь в глюкозу. В печени же благодаря присутствию глюкозо-6-фосфатазы такой обратный переход все время происходит. Фермент этот, правда, подавляется инсулином, но для этого инсулин должен быть введен в организм; *in vitro* он на глюкозо-6-фосфатазную активность влияния не оказывает (Ashmore a. Weber, 1949). Далее, в печеночной клетке происходит очень сложное взаимодействие углеводов, жиров и белков, что может также сильно отразиться на результатах (см. выше). Наконец, печеночная клетка более ранима, чем мышечная, и выбор подходящих условий инкубации более труден.

Многим авторам удалось показать, что нарушения метаболизма, которые проявляются на срезах печени, извлеченной из диабетического организма, могут быть устранены введением инсулина животным, однако гормон должен быть введен для этого заранее и порой за много часов и многократно (Chernick a. Chaikoff, 1950; Renold et al., 1955; Renold et al., 1956). Этот факт также рассматривается некоторыми авторами как доказательство того, что инсулин оказывает на печень не прямое действие. Дефекты в обмене



печеночных клеток при диабете эти авторы рассматривают не как непосредственное следствие выпадения инсулина, а как результат наложившихся влияний и приспособления печени к функционированию в изменившихся условиях. Поэтому, полагают они, инсулин и не может оказать прямого, непосредственного целебного действия. Конечно, такое приспособление печеночных клеток существует. Но, кроме того, длительный недостаток инсулина мог и сам по себе вызвать такие стойкие изменения, что однократное введение его в организм, а тем более прибавление его к инкубационной смеси не может сразу же оказать благотворного влияния. Чем длительнее было нарушение, тем больше времени требуется для его устранения инсулином. К. И. Шаныгина (1959а, 1959б) в лаборатории В. С. Ильина показала, что гексокиназная активность печени нарушена и при голодании, и при диабете. Однако в первом случае достаточно ввести однократную дозу инсулина, чтобы через 2 часа получить возвращение активности гексокиназы к норме, во втором необходимо для этого вводить гормон многократно в течение многих дней. Приведенные данные Шаныгиной, как и другие факты, установленные В. С. Ильиным (1959), к которым мы еще вернемся, свидетельствуют о плодотворности такого изучения. Нельзя не напомнить об упомянутых выше данных Ашмора и его сотрудников (Ashmore et al., 1954; Ashmore and Weber, 1959), показавших, что инсулин, введенный в организм, подавляет глюкозо-6-фосфатазную активность печени. Таким образом, гормон, с одной стороны, способствует использованию глюкозы печенью, а с другой — тормозит выделение ее. По всей вероятности, так следует толковать важный факт, установленный Брейтбургом и сотрудниками: если ввести животному инсулин, затем извлечь у него печень и проследить образование сахара в печеночной кашице, то при прочих равных условиях интенсивность сахарообразования окажется меньше, чем в кашице, приготовленной из печени контрольных животных (Брейтбург, 1939; Брейтбург и Мирер, 1940).

Все эти факты, хотя они и не могут считаться бесспорным доводом в пользу прямого влияния инсулина на печеночные клетки, все же сильно склоняют чашу весов в пользу такого взгляда. Более доказательными являются опыты на целом изолированном органе.

В главе III были описаны опыты А. М. Брейтбурга, который показал, что количество выделенной печенью глюкозы определяется в первую очередь концентрацией ее в перфузионной жидкости. При повышении этой концентрации печень выделяет глюкозу все в меньшем и меньшем количестве, пока выделение не приостанавливается вовсе; при дальнейшем повышении концентрации глюкозы печень, наоборот, начинает



ее поглощать. Эта пороговая концентрация, как показал Брейтбург (1940), может быть значительно снижена инсулином. То, что инсулин подавляет гликогенолиз в изолированной печени, было показано также Молитором и Поллаком (Molitor a. Pollak, 1930), Иссекютцем и Сценде (Issekutz u. Szende, 1934), Секелем (Seckel, 1938) и др. Несмотря на отдельные отрицательные результаты (Lundsgaard, 1938, Lundsgaard et al., 1939a), во влиянии инсулина на изолированную печень не приходится сомневаться. Хафт и Миллер (Haft a. Miller, 1958) недавно вновь подтвердили этот эффект на крысиной печени. Правда, в выраженной форме он наблюдался только на печени, взятой от диабетического животного. Судьба поглощенной глюкозы осталась не совсем ясной — на содержании гликогена инсулин не отразился.

Из всего изложенного выше мы можем заключить, что доводы в пользу прямого влияния инсулина на печень являются достаточно вескими. Нельзя поэтому согласиться с теми авторами, которые недооценивают роль печени в происхождении гипогликемии. Но признание прямого влияния гормона на печень не стоит ни в каком противоречии с несомненно установленным действием его на внепеченочные ткани и прежде всего на мышцы. Вряд ли можно согласиться с Брюггеманом и его сотрудниками (Brüggemann et al., 1955a, 1955b; Schole et al., 1957), что весь гипогликемический эффект инсулина должен быть отнесен за счет печени, а влияние его на мышцы является вторичным. Очевидно, степень участия печени и внепеченочных тканей в возникновении инсулиновой гипогликемии определяется господствующими в данный момент конкретными условиями.

Прежде чем закончить рассмотрение вопроса о физиологическом механизме действия инсулина, необходимо остановиться еще на одном обстоятельстве. Излагая на предыдущих страницах этот вопрос, мы рассматривали его в той плоскости, в какой он исторически возник и развивался, а именно в плоскости дилеммы: является ли точкой приложения инсулина печень или внепеченочные ткани. По существу, при этом речь шла, кроме печени, только о мышцах, так как ввиду большой массы мышц в теле и некоторых особенностей их организации, внимание исследователей было направлено главным образом на них. Но, само собой разумеется, что каждый орган реагирует на инсулин своеобразно, и следовало бы остановиться на отношении к нему и других внепеченочных тканей. Однако мы ограничимся только вопросом о влиянии инсулина на нервную систему, поскольку это влияние неизбежно должно отразиться на всем организме в целом. Подчеркиваем, что речь пойдет об отношении нервной системы к инсулину, а не к развившейся под его влиянием гипогликемии. То, что центральная нервная система остро реагирует на понижение содержания



сахара в крови, не вызывает сомнения, и на это мы уже не раз обращали внимание. Речь идет также не об участии нервной системы в ликвидации гипогликемии, что является одной из тем главы VII. Здесь мы затрагиваем другой вопрос: как реагирует нервная система на сам гормон и каково участие ее в возникновении гипогликемии.

Существует взгляд, что сама гипогликемия обусловлена действием инсулина на первые центры, что в целостном организме основной точкой приложения является не печень и не мышцы, а мозг; изменение же обмена веществ в тканях в условиях действия инсулина происходит под влиянием импульсов, идущих из мозга. Такое представление развито В. С. Галкиным и его сотрудниками (Галкин, 1940; Федоров, 1940; Савченко, 1946; Седина, 1950).

В основном в пользу этого взгляда приводятся следующие доводы. Инсулин не вызывает понижения содержания сахара в условиях эфирного наркоза. Будучи приложен непосредственно к нервным центрам, инсулин вызывает более отчетливое падение уровня гликемии, чем при внутривенном введении. Если перерезать животному спинной мозг на уровне нижних грудных сегментов, то мышцы передних лап поглощают больше глюкозы из крови, чем мышцы задних конечностей, причем инсулин увеличивает поглощение глюкозы первыми, но не влияет на поглощение ее последними. Эффект инсулина может быть воспроизведен условно-рефлекторным путем.

Против перечисленных здесь доводов могут быть выдвинуты серьезные возражения. Так, отсутствие эффекта инсулина в условиях эфирного наркоза никак не может быть признано веским аргументом в пользу центрального действия инсулина, потому что эффекту инсулина в этих условиях противодействует мощное гликогенолитическое влияние эфирного наркоза. Все же другие испытанные наркотики и снотворные (амитал, эвипан, гексонал, хлоралгидрат, люминал), даже в условиях резкого угнетения ими функций мозга, не препятствуют развитию инсулиновой гипогликемии (Яковлев, 1941; Захаров, 1951, 1958; Левин и Мамедова, 1951). Более интенсивное падение содержания сахара в крови при субокципитальном введении инсулина по сравнению с падением при подкожном и внутривенном введении его не подтверждается другими исследователями (Яковлев, 1941; Бернштейн, Алеутская и Захаров, 1949; Казимпрова, 1950; Захаров, 1958). Понижение содержания сахара в крови условно-рефлекторным путем было воспроизведено далеко не всеми исследователями (см. главу IV).

Таким образом, нет серьезных оснований рассматривать мозг как точку приложения инсулина и объяснять этим путем возникновение гипогликемии.



Вообще же вопрос о том, оказывает ли инсулин непосредственное действие на метаболизм нервной системы, нельзя считать окончательно решенным. Изучение обмена веществ мозга привело большинство ученых к заключению, что инсулин непосредственно не влияет на происходящие в нем метаболические процессы (Himwich, 1951; Beloff-Chain et al., 1955; Park et al., 1957).

Некоторые данные все же говорят за возможность непосредственного влияния инсулина на нервные клетки (Генес, 1959, 1961; Rafaelson, 1961). Но если даже и признать эти данные убедительными, нельзя объяснять возникновение гипогликемии действием инсулина на мозг. Действие его на мышцы и печень играет в происхождении гипогликемии несомненно более важную роль. Нарушения нервной деятельности, наблюдающиеся в результате введения инсулина, следует в основном трактовать как реакцию на гипогликемию. Ответствен ли в какой-то степени в этих нарушениях непосредственно инсулин и в какой мере большие дозы его могут оказать на мозг токсическое действие, как это полагает В. П. Комиссаренко (1943, 1949), и тем самым усугубить эффект гипогликемии, сказать трудно. Но сводить гипогликемию к токсическому действию инсулина нельзя.

Следует упомянуть, наконец, о фактах, сообщенных С. М. Лейтесом и Г. Т. Павловым (1951) и А. И. Березиным (1953). Согласно этим данным, можно вызвать падение содержания сахара в крови рефлексорным путем, вводя инсулин в изолированный отрезок сонной артерии. Если это так, то следует допустить чувствительность к инсулину интероцептивных элементов, расположенных в сонной артерии. Рецепторы воротной вены, по видимому, также могут реагировать на инсулин (Лейтес и др., 1953). Возможно, что и другие интероцепторы, расположенные в сосудистом русле, окажутся чувствительными к нему. Однако вряд ли признание такой чувствительности должно изменить общепринятое и вполне обоснованное представление о тканевом происхождении инсулиновой гипогликемии.

До сих пор вопрос о механизме действия инсулина обсуждался в плане физиологическом. Мы лишь в общих чертах касались вопроса о дальнейших превращениях глюкозы. Теперь нам необходимо остановиться более детально на биохимическом механизме действия гормона. В самом деле, если он побуждает внепеченочные ткани в большем количестве поглощать глюкозу, а печеночные клетки — тормозить секрецию ее или даже захватывать ее из крови, то каким образом достигается этот эффект? Следует ли представить себе, что инсулин действует на самые различные химические процессы или же на какой-либо один и все многообразные влияния его могут быть выведены из этого основного?



По данному вопросу высказывалось много различных мнений, однако успехи, достигнутые за последние два десятка лет в понимании химической динамики живой ткани, в частности динамики распада и синтеза углеводов, дали возможность выдвинуть две гипотезы о способе вмешательства инсулина в разыгрывающиеся в организме химические процессы. Одну гипотезу можно назвать химической, другую — физико-химической.

Первое предположение сводится к следующему. Поскольку инсулин, стимулируя поглощение глюкозы, способствует самым различным превращениям ее в дальнейшем, легче всего представить себе, что точкой приложения его является самая начальная фаза обмена глюкозы — реакция включения ее в биохимическую динамику клетки. Как известно, такой реакцией является фосфорилирование глюкозы при посредстве фермента гексокиназы (см. главу II).

Представление о том, что инсулин влияет на процесс фосфорилирования глюкозы, складывалось постепенно. Уже в 20-х годах текущего столетия был обнаружен важный факт: инсулин влияет не только на концентрацию сахара в крови, но и на концентрацию фосфатов, вызывая их понижение (Harrop a. Benedict, 1923, и др.). Вскоре Аудова и Вагнер (Audova a. Wagner, 1924) обнаружили в мышцах кроликов после введения инсулина увеличение концентрации гексозофосфатов. В серии работ Бругш и Хорстерс с сотрудниками (Brugsch, Horsters, Katz, 1924; Brugsch u. Horsters, 1926a, 1926b, и др.) изучали интермедиа́рный обмен углеводов и влияние на него инсулина. Они также пришли к заключению, что инсулин активизирует синтез гексозофосфатов. Позже последовательность реакций при распаде и синтезе углеводов была изучена более подробно и огромная роль фосфора в этих процессах стала совершенно очевидной. Это еще более укрепило исследователей в мысли о том, что инсулин влияет на углеводный обмен, как-то участвуя во взаимодействии фосфатов и глюкозы. В результате как у нас, так и за границей появился целый ряд работ, посвященных влиянию инсулина на синтез и распад гексозофосфатов (Ильин, 1929; В. М. Веселкина, 1932; Н. В. Веселкин, 1935; Яковлев, 1938, 1939a, 1939b, 1941, 1951; Sacks, 1943; Stadie, 1944; de Duve, 1945, и др.). Хотя не все результаты могли быть легко объяснены, все же общий вывод был тот, что инсулин каким-то образом способствует фосфорилированию углеводов. Дальнейшая судьба образовавшегося глюкозо-6-фосфата — используется ли он для образования гликогена, подвергается ли гликолизу и окислению — зависит от конкретных условий, господствующих в тканях. Эта концепция хорошо объясняла большинство эффектов инсулина, однако прямым образом влияние его на активность гексокиназы показать не удавалось.



В середине 40-х годов появились сообщения из лаборатории Кори, которые по-новому осветили механизм действия инсулина. Как показали Кори и его сотрудники (Price et al., 1945; Colowick et al., 1947), вещество, извлеченное из гипофиза и коры надпочечников, тормозит гексокиназную активность экстрактов мозга и мышц; инсулин же снимает это торможение. Эти данные, хотя первоначально и не могли быть подтверждены некоторыми авторами (Broh-Kahn a. Mirsky, 1947; Stadie a. Hauggard, 1949; Stadie et al., 1950), получили дальнейшее развитие в ряде лабораторий. Вейль-Малерб и Бон (Weil-Malherbe a. Bone, 1951a, 1951b) показали, что ткани и сыворотка людей содержат какие-то активаторы и ингибиторы гексокиназы мозга. Борнштейн и Парк (Bornstein a. Park, 1953; Bornstein, 1953) нашли, что  $\beta$ -липопротеиновая фракция сыворотки крови диабетических крыс тормозит поглощение глюкозы изолированной диафрагмой; инсулин же снимает торможение. Это же было подтверждено на мышечном экстракте (Krahl a. Bornstein, 1954). Попытки воспроизвести тормозящее влияние кортикальных гормонов на гексокиназу и снятие торможения инсулином при действии на чистую дрожжевую гексокиназу привели к отрицательным результатам (Corti, 1950; Vacila a. Barron, 1954). В. С. Ильин и Г. В. Титова (1956a, 1956b, 1959) выяснили причину неудачи: кортизон подавляет гексокиназу только после того, как он вошел в соединение с липопротеином. В ряде работ Ильин и его сотрудники в весьма демонстративной форме показали тормозящее влияние кортикальных гормонов на чистую гексокиназу и снятие торможения инсулином (рис. 11).

Таким образом, в настоящее время не может быть сомнения в том, что гормоны коры надпочечника подавляют гексокиназу, а инсулин освобождает фермент от торможения. Если принять во внимание, что гексокиназная реакция является в мышцах наиболее «узким местом» во всей цепи ферментативных превращений углеводов (Нейфах и Мельникова, 1958, 1959), то значение изложенных фактов станет совершенно очевидным.

Возникает, однако, вопрос, могут ли данные, полученные сначала Кори, а затем развитые В. С. Ильиным и другими биохимиками, полностью объяснить действие инсулина? По-видимому, нет. Приведенные факты свидетельствуют о том, что инсулин снимает торможение гексокиназы, исходящее из коры надпочечников и гипофиза, но если фермент предварительно не заторможен, то инсулин на него влияния не оказывает. В таком случае инсулин не должен оказывать влияния на ткани, если торможение устранено другим путем, например удалением указанных желез. Между тем известно, что животные, у которых гипофиз и надпочечники удалены, особенно чувствительны к инсулину. Далее, организм



реагирует на инсулин в зародышевый период развития, когда собственные эндокринные железы еще не функционируют (см. главу VIII). Следовательно, инсулин действует на ткани сам по себе, а не только снимая торможение, вызванное гипофизом и надпочечниками. Возможно, что в дальнейшем удастся показать влияние инсулина на незаторможенную гексокиназу. Пока же это не удалось. Поэтому в настоящее время «гексокиназная» гипотеза дает на вопрос о механизме действия инсулина лишь частичный ответ.

Другая — физико-химическая гипотеза была выдвинута Левиным и Гольдштейном (Levine a. Goldstein, 1955). Авторы исходили из следующих соображений. Если все стимулирующее действие инсулина на поглощение глюкозы тканями сводится к ферментативным реакциям, например к облегчению первичного фосфорилирования ее, то он не должен оказывать никакого влияния на поглощение тканями таких сахаров, которые не принимают участия в обмене веществ клетки и, следовательно, не подвергаются фосфорилированию. Между тем оказалось, что это не так. Если ввести эвисцерированной собаке галактозу, которая после удаления внутренностей не может быть переработана организмом,

то содержание ее постепенно снижается, так как она распределяется по межтканевой жидкости и частично проникает в клетки. Примерно через час концентрация ее в крови устанавливается на стойком уровне. «Галактозное пространство», т. е. весь объем жидкости, по которому распространилась данная гексоза, равно весу тела. Если же ввести вместе с галактозой инсулин, то концентрация ее установится на более низком уровне. Занятое ею пространство составит 65%. Если ввести инсулин, когда равновесие установлено, содержание галактозы в крови сразу же уменьшится, т. е. она добавочно проникнет в клетки (рис. 12). Эти опыты свидетельствуют о том, что инсулин действует на какой-то физико-химический механизм,

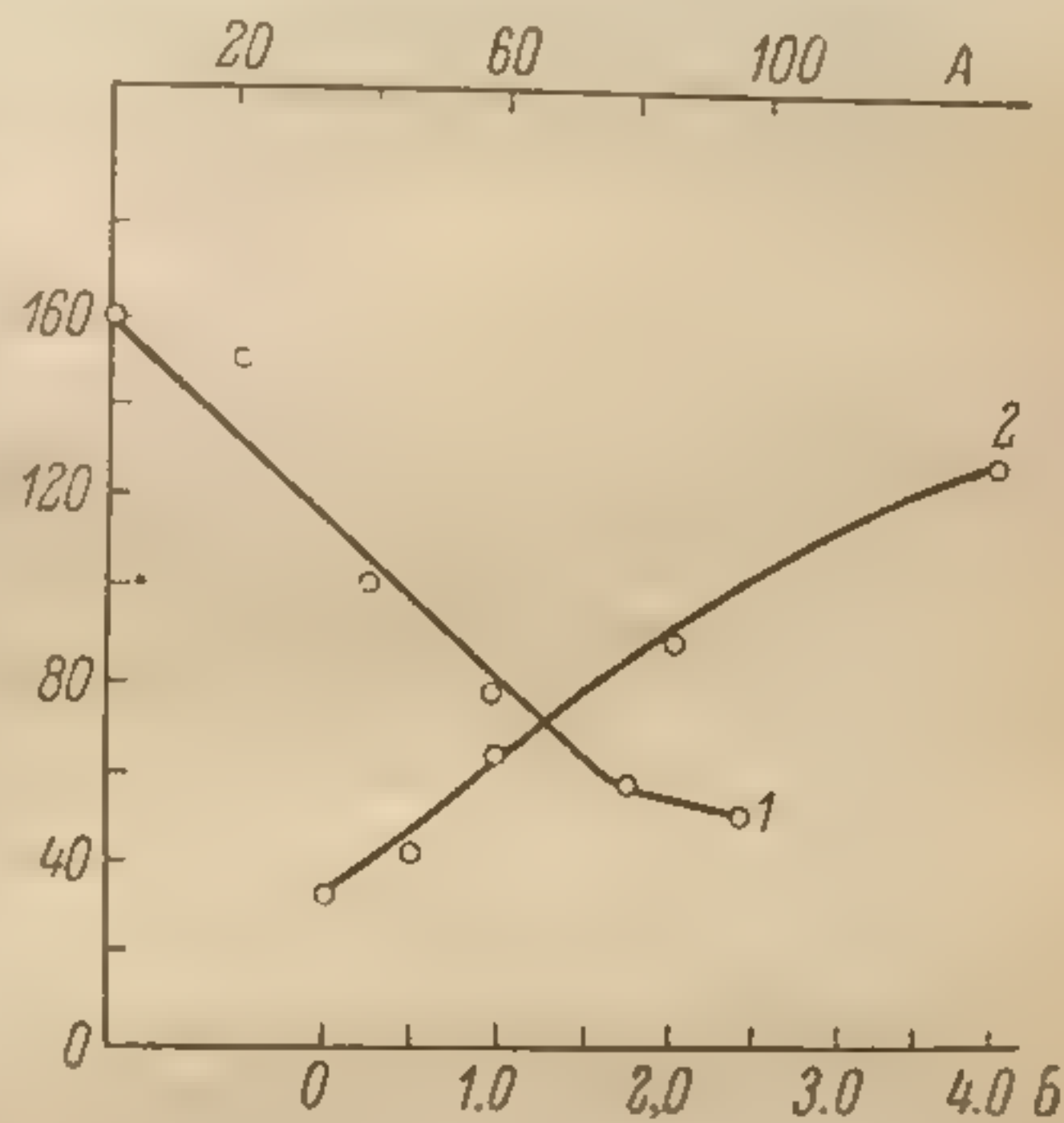


Рис. 11. Торможение активности гексокиназы  $\beta$ -липопротеином (0.2 мл), инкубированным с возрастающим количеством кортизона (1), и восстановление активности энзима, заторможенного  $\beta$ -липопротеином (0.2 мл) и кортизоном (40 мкг), возрастающим количеством инсулина (2).

По оси абсцисс: А — количество кортизона в (мкг); Б — количество инсулина в (мкг); по оси ординат: фосфор АТФ (в мкг).

См. содержание в примечании 6



от которого зависит степень проникновения сахара в клетки, а не на ферментативный механизм, связанный с его использованием. Как оказалось далее, инсулин способствует проникновению в клетки не всех гексоз и пентоз, а только обладающих определенной химической конфигурацией (Goldstein, Henry et al., 1953).

Факты, положенные в основу нового представления о механизме действия инсулина, были подтверждены многочисленными

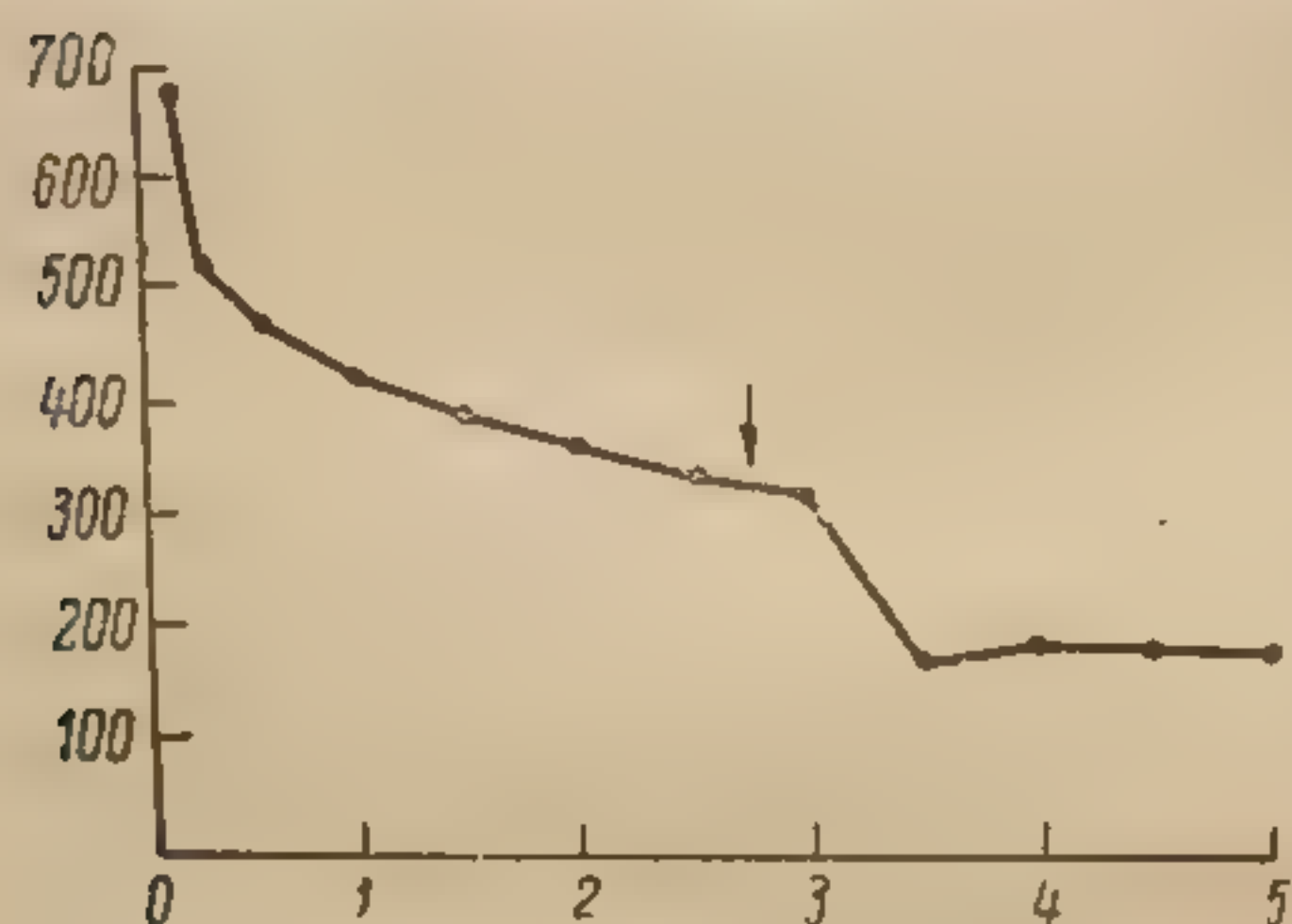


Рис. 12. Влияние инсулина на распределительное пространство галактозы. Опыт на эвисцерированной и нефректомированной собаке. (Levine a. Goldstein, 1955).

По оси абсцисс — время (в час.); по оси ординат — концентрация галактозы в плазме крови (в мг%). Стрелка — введение инсулина.

исследованиями, проведенными на различных объектах *in vivo* и *in vitro*. Они были воспроизведены Виком и Друри на эвисцерированных кроликах (Wick a. Drury, 1953) с тем же результатом. Многочисленные опыты по изучению влияния инсулина и других факторов на проницаемость мышечной ткани для глюкозы были поставлены на изолированной диафрагме крыс (Park et al., 1956; Kipnis, 1959). Были выполнены опыты также на изолированном сердце (Fisher a. Lindsay, 1954). Росс (Ross, 1952) показал, что инсулин влияет на проницаемость глюкозы не только в мышцы, но и в переднюю камеру глаза и в изолированный хрусталик.

В связи с установленными фактами влияния инсулина на проницаемость глюкозы и других сахаров в клетки подверглись изучению различные другие факторы, влияющие на нее. В частности, было показано, что во время работы мышц в них образуется какое-то вещество, которое увеличивает проницаемость глюкозы в клетки. При усиленной работе это вещество переходит в кровь. Оно, следовательно, действует на проницаемость клеток для глюкозы подобно инсулину (Goldstein, Mullick et al., 1953; Huyske a. Kruhoffer, 1955; Helmreich a. Cori, 1957). Этот факт хорошо согласуется со старым наблюдением, что физический труд способствует усвоению углеводов диабетиками.

Все перечисленные здесь факты, а также многие другие не оставляют сомнения в том, что инсулин каким-то образом меняет физико-химическое состояние клеток и делает их более проницаемыми для глюкозы. Однако в чем заключается это влияние, пока неясно, поскольку сама проблема проницаемости, как известно, не разрешена. Ряд авторов считает, что процесс проникно-

венная галактоза  
В таком случае  
на энзимы  
действитель  
Может быть  
инсулин  
проницаем  
на мышцах  
так как г  
в клетки по  
Мы не  
к действию  
например ф  
менты белк  
с основным  
ный характе  
За рамк  
шей судьб  
желудочной  
что он пост  
агентом, р  
Он содержи  
посвящен р  
1954; Mirsk  
Mortimore a  
Не будем  
гической точ  
батываются  
чувствитель  
Резюми  
химическом  
Все эффе  
ного его дей  
инсулин спо  
цесс, облегча  
В зависимо  
ткани и от  
момент, песс  
цесс будут в  
прежде всего  
глюкоза нах  
полностью  
гликоген от  
зится гликог  
в печени



вления глюкозы в клетку связан с ферментативными реакциями. В таком случае влияние инсулина опять сведется к действию на энзимы. Возможно, что обе гипотезы, объясняющие механизм действия инсулина, каким-нибудь образом будут объединены. Может быть, каждая найдет свое самостоятельное место в объяснении инсулинового эффекта. Возможно, например, что механизм проницаемости имеет решающее значение для действия инсулина на мышцы, а гексокиназный механизм — для действия на печень, так как глюкоза, по-видимому, свободно проникает из крови в клетки печени (Cahill et al., 1958).

Мы не имеем возможности излагать данные, относящиеся к действию инсулина на другие ферменты углеводного обмена, например фосфатазу (Ashmore a. Weber, 1959), а также на ферменты белкового и жирового обмена. Как связаны эти влияния с основным действием инсулина, в каких случаях они носят вторичный характер, в каких — первичный, покажет дальнейший анализ.

За рамки настоящего труда выходит также вопрос о дальнейшей судьбе инсулина, как выделяющегося собственной поджелудочной железой, так и введенного извне. Отметим только, что он постепенно подвергается разрушению. Наиболее важным агентом, разрушающим гормон, является фермент инсулиназа. Он содержится преимущественно в печени. Действию инсулиназы посвящен ряд работ, к которым мы отсылаем читателя (Vaughan, 1954; Mirsky et al., 1955; Tomizawa et al., 1955; Mirsky, 1957; Mortimore a. Tietze, 1959).

Не будем мы также касаться изучения инсулина с иммунологической точки зрения. На инсулин как на белок в организме вырабатываются антитела, которые могут иметь важное значение для чувствительности к нему организма (Berson a. Yallow, 1958, 1959).

Резюмируем все сказанное нами о физиологическом и биохимическом механизме действия инсулина.

Все эффекты инсулина могут быть выведены из одного основного его действия. Это основное действие заключается в том, что инсулин способствует вовлечению глюкозы в метаболический процесс, облегчая проникновение ее в клетки и ее фосфорилирование. В зависимости от особенностей углеводного обмена в той или иной ткани и от конкретных условий, существующих в ней в данный момент, последствия вовлечения глюкозы в метаболический процесс будут в разных органах различны. В печени это проявляется прежде всего в том, что замедляется распад гликогена. Если же глюкоза находится в избытке, гликогенолиз приостанавливается полностью и сменяется синтезом гликогена. Образовавшийся гликоген откладывается в печени. Но так как при этом тормозится гликогеногенез из жира (и белка), то накопления гликогена в печени может не наступить. Глюкоза откладывается не только



в виде гликогена, но большая часть ее может превратиться в жир, значительная часть которого транспортируется в жировое депо. Для собственных энергетических надобностей печеночных клеток используется лишь очень малая доля поглощенной глюкозы.

Совсем иные последствия имеет усиленное вовлечение глюкозы в метаболизм мышцы. Если энергетические потребности мышечной клетки были неполностью удовлетворены, то часть глюкозы тут же пускается в ход как источник энергии. Избыточная глюкоза откладывается про запас в виде гликогена. Но возможности мышц в этом отношении, даже несмотря на их большую общую массу, несравненно меньше, чем возможности печени. Выражаясь образно, они обладают очень малой «глюкозной емкостью». Вот почему при постоянном введении глюкозы в кровь наряду с инсулином в печень ее перейдет гораздо больше, чем в мышцы.

Если после введения инсулина содержание глюкозы в крови не поддерживается на постоянном уровне, то развивается гипогликемия. Она возникает потому, что переход глюкозы в ткани из крови происходит интенсивнее, чем обычно; поступление же глюкозы в кровь из печени тормозится. Какой из этих факторов играет в происхождении гипогликемии главную роль, мы в настоящий момент сказать не можем. По мере падения концентрации сахара в крови действие инсулина ослабляется, так как под влиянием гипогликемии мобилизуются средства, противодействующие ей. В конце концов реактивные явления, возникшие на почве гипогликемии, берут верх над действием инсулина, тем временем разрушающегося в тканях, и если доза его не слишком велика, организм выходит из состояния гипогликемии. Какие средства при этом пускает в ход организм, будет подробно рассмотрено в главе VII.

Особенно важные последствия имеет понижение содержания сахара в крови для центральной нервной системы. Как было указано в главе II, основным энергетическим субстратом для мозга является глюкоза крови. Поэтому падение содержания ее не может не отразиться тягостным образом на функции центральной нервной системы.

При панкреатическом диабете, (когда органы полностью лишены инсулина,) поглощение тканями глюкозы крови затруднено. Однако благодаря тому, что печень реагирует на отсутствие инсулина усиленным выделением в кровь глюкозы, уровень содержания сахара в крови повышается и ткани оказываются в состоянии использовать глюкозу в достаточном количестве. Частично изменения углеводного обмена в печени являются непосредственным результатом отсутствия инсулина, частично же — приспособительной реакцией организма к нарушенному обмену в печеночных тканях. Концентрация сахара в крови при диабете под-



держивается печенью на высоком уровне, несмотря на то, что глюкоза используется тканями достаточно энергично, и несмотря на то, что большое количество глюкозы выделяется почками. Такое усиленное поступление глюкозы в кровь из печени оказывается возможным благодаря интенсивному образованию глюкозы из неуглеводов — жира и белка. Этот усиленный гликогеногенез ведет к ряду нарушений обмена веществ, прежде всего к образованию ненормального количества кетонных тел. В результате наступает ацидоз. Выделение почками значительного количества глюкозы ведет к полиурии и полидипсии. Все вместе взятое и определяет симптомокомплекс диабета.

Обе конкурирующие теории диабета в той или иной степени верны. Все же теория «сверхпродукции», по-видимому, правильнее объясняет нарушения обмена веществ в диабетическом организме, но не потому, что отсутствие инсулина никак не отражается на способности клеток потреблять глюкозу, а потому, что основной удар принимает на себя печень, и симптомы болезни являются следствием усиленного образования углеводов печенью, а не уменьшенного потребления тканями; благодаря гипергликемии ткани потребляют их в достаточном количестве.<sup>1</sup>

Такова в самом общем виде схема действия инсулина. В этой схеме совершенно не содержится указания на взаимодействие его с другими гормонами; это взаимодействие, однако, станет ясным из следующих разделов главы.

### Глюкагон

Большой интерес с точки зрения регуляции содержания сахара в крови представляет другое вещество, выделяемое поджелудочной железой. Как и инсулин, оно выделяется островками Лангерганса, но в противоположность ему вызывает не понижение, а повышение содержания сахара в крови. Вещество это, которое преобладающим большинством авторов рассматривается как второй гормон островков, получило название глюкагона.

Исходным фактом, приведшим к открытию глюкагона, явилось наблюдение, что в первый момент после введения инсулина происходит незначительное и кратковременное повышение содержания сахара в крови. Было высказано предположение, что препараты инсулина содержат какую-то примесь, вызывающую гипергликемию (Kimball и Murlin, 1923). К такому же выводу пришли Бюргер и его сотрудники (Bürger и Kramer, 1928, 1929a,

<sup>1</sup> Подробнее о компенсаторной роли печени при диабете см.: Генес, 1954, 1960; Веллер и др., 1955, 1958; Нёркер, 1956.



1929b; Bürger, 1930, 1931), подвергшие факт первоначальной гипергликемии детальному анализу. Им было показано, что ее нельзя свести к реактивной секреции адреналина в ответ на начинающуюся гипогликемию, так как удаление надпочечников не предотвращает повышения содержания сахара в крови при введении инсулина. Они нашли, далее, что выключение из круга кровообращения конечностей ослабляет инсулиновую гипогликемию, но не влияет на начальную инсулиновую гипергликемию. Очевидно, причину этого эффекта следует искать не в мускулатуре. Действительно, при введении инсулина в портальную вену гипергликемический эффект оказался выраженным более интенсивно. После того как был получен кристаллический инсулин, Бюргер и сотрудники убедились в том, что он не вызывает гипергликемического эффекта. Кипячение обычного препарата инсулина со щелочью устраняет гипогликемический эффект, но не гипергликемический. Наконец, в 1935 г. Бюргеру и Брандту (Bürger и Brandt, 1935) удалось из продажного препарата инсулина выделить фракцию, которая в дозе 20 мкг/кг вызывает у кролика подъем сахара в крови на 50% от исходного.

Исследования Бюргера, а также целого ряда других авторов привели в конце концов к выделению А. Штаубом (A. Staub et al., 1953) чистого химического препарата глюкагона. За этим последовало и открытие его формулы (Behrens а. Bromer, 1958). Глюкагон оказался белковым веществом, обладающим молекулярным весом, равным 3485, и состоящим из 29 аминокислотных остатков. При введении его парентеральным кошкам в количестве 0.07 мкг/кг содержание сахара в крови поднимается примерно на 30 мг%.

В отличие от инсулина, который продуцируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, глюкагон производится  $\alpha$ -клетками. В пользу такого представления говорит ряд фактов. Введение аллоксана, разрушающего  $\beta$ -клетки, приводит к отсутствию в железе инсулина, но не глюкагона (Foá et al., 1949). При аллоксановом диабете приходится вводить для нормализации углеводного обмена больше инсулина, чем при полной панкреатомии (Thorgood а. Zimmermann, 1945). Повреждение  $\alpha$ -клеток солями кобальта приводит к значительному уменьшению глюкагона в поджелудочной железе (Benscome et al., 1957). Некоторые органические вещества, выключающие  $\alpha$ -клетки, например синталин, приводят к гипогликемии (Holt et al., 1954, 1956). В одном из случаев наследственной спонтанной гипогликемии островки Лангерганса оказались лишенными  $\alpha$ -клеток (McQuarrie et al., 1950). Повторное введение глюкагона вызывает инволюцию  $\alpha$ -клеток и гипертрофию  $\beta$ -клеток как выражение компенсаторной секреции инсулина (Kracht, 1954).



Фоа и сотрудники (Foa et al., 1949) обнаружили гипергликемическое вещество в крови панкреатической вены.

Все эти, а также и другие факты привели к представлению о глюкагоне как о втором гормоне островков Лангерганса, регулирующем содержание сахара в крови.

Выделение глюкагона находится, по-видимому, под контролем гипофиза. При введении гормона роста содержание гипергликемического вещества в панкреатической вене возрастает (Bornstein et al., 1951; Foa et al., 1953). Имеются данные, что глюкагон выделяется рефлекторно при мышечной деятельности (Bürger, 1947), однако эти данные могут быть истолкованы и иначе.

Физиологический и биохимический механизмы основного эффекта глюкагона — повышения содержания сахара в крови — в большой мере выяснены. Объясняется гипергликемия усилением гликогенолиза в печени. В пользу этого говорят и прежние данные Бюргера (стр. 153), и новые (Shoemaker, Itallie a. Walker, 1959), полученные на целом животном, а также опыты на изолированной печени и срезах ее (Sutherland a. Cori, 1948; Sutherland a. de Duve, 1948). Действие на печень было положено в основу одного из методов биологического определения глюкагона (Vuylsteke a. de Duve, 1957). В дальнейшем была показана стимуляция гликогенолиза и в гомогенате печени (Rall et al., 1957).

Выяснена также интимная биохимическая природа действия глюкагона (Sutherland a. Cori, 1951): он увеличивает активность фосфоорилазы. Более детальное изучение этого фермента привело к дальнейшему уточнению действия глюкагона. Как было указано в главе III, фосфоорилаза, по современным представлениям, может находиться в двух формах: активной и неактивной. Активная форма — это фосфорилированная форма фермента. При потере фосфорной группы он становится неактивным. В печени имеется фермент, способствующий такой инактивации, — печеночная фосфатаза фосфоорилазы (ПФФ). Другой фермент — киназа дефосфосфосфорилазы (КДФФ), — наоборот, реактивирует его. Глюкагон повышает содержание в печени активной формы фосфоорилазы, либо способствуя действию КДФФ, либо тормозя ПФФ (Sutherland et al., 1956). Дальнейшие исследования выяснили еще большую сложность в действии глюкагона. На основании новых данных высказано предположение, что, для того чтобы произвести свой эффект, глюкагон должен вступить в соединение с какими-то внутриклеточными включениями печени, с которыми образует новое соединение — адениприбонуклеотид, а последний уже вызывает указанный выше эффект (Rall et al., 1957) (рис. 13).

Таким образом, биохимический механизм действия наиболее «молодого» гормона, лишь недавно включенного в эндокринологический список, оказался изученным весьма детально. Объясняется



это, очевидно, тем, что зона действия этого гормона значительно уже, чем сфера влияния инсулина.

Однако накоплено уже немало сведений и о других сторонах действия глюкагона. Так, по некоторым данным, он способствует поглощению глюкозы тканями (Linke, 1958). Если это так, то глюкагон является в этом отношении синергистом инсулина. Мысль эта высказывалась раньше Бюргером. Однако изучение влияния глюкагона на поглощение глюкозы изолированной мыш-

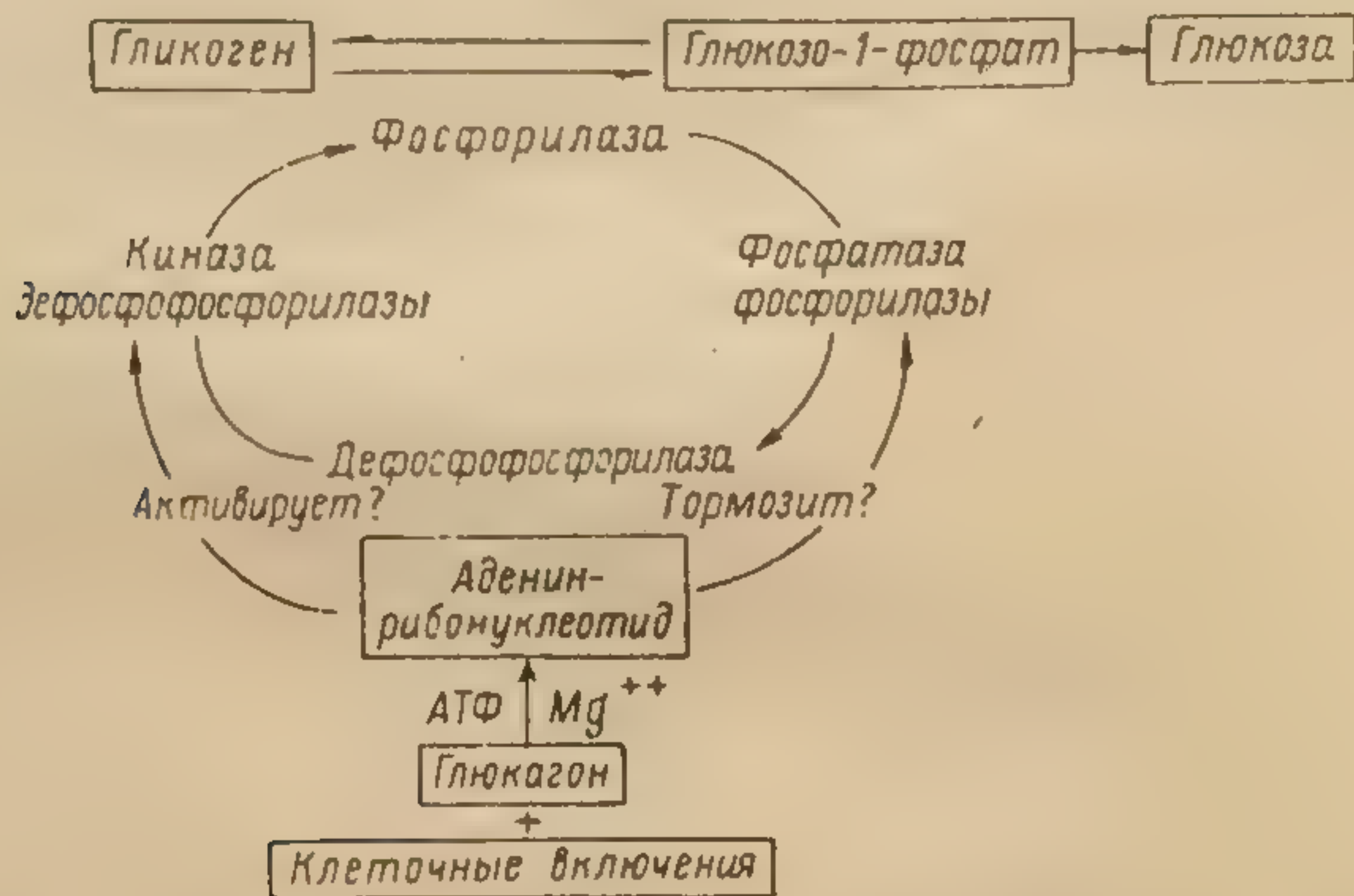


Рис. 13. Схема действия глюкагона (Behrens a. Bromer, 1958).

цей (диафрагмой) привело к самым противоречивым результатам. Д. Кандела и Р. Кандела (D. Candela et R. Candela, 1956) показали, что глюкагон явно тормозит положительный эффект инсулина. Высказывается предположение, что стимулирующее действие глюкагона на поглощение глюкозы мышцами обусловлено примесью инсулина (см. прения по докладу Д. Кандела и Р. Кандела). Нельзя считать выясненными и другие эффекты глюкагона (см. обзоры: Cardillo a. Bondy, 1955; Foa et al., 1957; Behrens a. Bromer, 1958, и др.). В настоящее время твердо установленным и расшифрованным является только его гипергликемический эффект.

### Адреналин

Как было указано в предыдущей главе, Блум (Blum) в 1901 г. обнаружил, что введение небольшого количества вытяжки мозгового слоя надпочечников вызывает гликозурию. В том же году было показано, что в основе выделения сахара почками лежит повышение содержания его в крови (Zuelzer, 1901).



Выделение гормона в кристаллической форме и установление его химической структуры, естественно, способствовало изучению его физиологических эффектов. Факт гликозурии и гипергликемии в результате его введения был подтвержден многократно. Было высказано предположение, что избыточный сахар в крови происходит за счет усиленно распадающегося под влиянием адреналина гликогена печени. В качестве доказательства приводилось уменьшение содержания последнего после введения этого гормона (Doyon et Kareff, 1904, и др.). В последующие годы, однако, когда методика определения гликогена в тканях была усовершенствована, убедительность этого довода была значительно ослаблена тем, что содержание гликогена в печени во многих случаях оказывалось после введения адреналина не только не уменьшенным, но даже увеличенным. Особенное внимание этому факту уделили Кори и Кори (Cori a. Cori, 1928). На основании произведенного ими расчета они пришли к заключению, что такое количество глюкозы, накапливающейся в крови и выделяемой почками в результате введения адреналина, не может образоваться за счет запасов гликогена в печени, тем более, что во многих случаях содержание его в печени даже увеличивается. Для объяснения этого факта Кори и Кори предположили, что увеличение гликогена в печени и образование избыточного количества глюкозы происходят за счет гликогена мышц, усиленно превращающегося под влиянием адреналина в молочную кислоту; последняя же в печени вновь синтезируется в гликоген. Таким образом, частично сахар крови происходит, по Кори и Кори, из гликогена мышц, но не непосредственно, а пройдя стадию молочной кислоты и гликогена печени. Непосредственное превращение гликогена мышц в глюкозу как и преобладающее большинство авторов, они отрицают.

Признавая возможность образования сахара в крови за счет гликогена мышц круговым путем — через молочную кислоту и гликоген печени, Кори (Cori, 1931) все же полагает, что и этим путем объяснить полностью адреналиновую гипергликемию нельзя и что необходимо допустить еще уменьшение потребления глюкозы тканями. Действительно, в последующие годы многие авторы, определяя поглощение глюкозы внепеченочными тканями, пришли к заключению, что оно под влиянием адреналина уменьшается. Однако другие авторы пришли к иным выводам. На этих противоречивых данных мы еще остановимся, но для объяснения адреналиновой гипергликемии допущение, сделанное в свое время Кори на основании расчетов, вовсе не является необходимым. В этом вопросе мы вновь сталкиваемся с недооценкой связи обмена углеводов в печени с другими видами обмена, в особенности с жировым, на что уже обращалось внимание при обсуждении физио-



логического механизма действия инсулина. Действительно, концентрация гликогена в печени после того или иного воздействия может служить мерой его распада только в том случае, если скорость образования его из других источников остается неизменной. Мы видели, что в случае инсулина такая предпосылка неверна, что уменьшение гликогена в печени после введения этого гормона может быть до некоторой степени объяснено замедлением глико-неогенеза. Нельзя ли предположить, что под влиянием адреналина происходит, наоборот, усиленное образование гликогена из углеводов? В пользу такого предположения говорят данные Вертхеймера (Wertheimer, 1926), Аоки (Aoki, 1936) и других исследователей.

Если допустить, что адреналин наряду с усилением гликогенолиза стимулирует образование углеводов из жира, то многие стороны действия адреналина станут вполне понятными. Так, легко будет объяснить двухфазное влияние адреналина на концентрацию гликогена в печени, на которое обратили внимание Сахуни и Лак (Sahyun a. Luck, 1929). Этим же может быть объяснен и другой интересный факт, на который указал Поллак (Pollak, 1909), а также ряд других авторов. Если животных путем голодания, введения судорожных веществ или введения флоридзина довести до полного истощения запасов гликогена в печени и если затем ввести адреналин, то гипергликемия все же наступает. Большинство авторов объясняет этот факт образованием гликогена из молочной кислоты и последующим его распадом на глюкозу. Конечно, этот путь увеличения содержания сахара в крови под влиянием адреналина у животных, тем или иным способом лишенных гликогена в печени, быть может, и имеет место, но еще легче представить себе, что избыточный сахар в крови возникает из жира. Если допущение усиленного образования гликогена из жира под влиянием адреналина является правильным, то вполне удовлетворительное объяснение находит также и еще один факт, а именно, увеличение коэффициента  $D : N$  у депанкреатизированных собак после введения адреналина (Chaikoff a. Weber, 1928).

Таким образом, сам по себе факт недостаточного уменьшения концентрации гликогена в печени или даже увеличения ее после введения гормона не может служить поводом к поискам иной причины гипергликемии, кроме усиленного гликогенолиза в печени.

В том, что адреналин стимулирует данный процесс, убеждают многие факты, полученные как в прошлые десятилетия, так и в последние годы. На целом животном увеличение секреции сахара печенью под влиянием адреналина было показано М. П. Прохоровой, З. Н. Казимировой и Э. Ф. Иваненко (1937), которые пользовались методом ангиостомии. Особенно убедительны опыты



с перфузией печени. Такие опыты были выполнены К. С. Ивановым (1905), Э. Э. Мазингом (1912, 1914), Лессером (Lesser, 1920), А. М. Брейтбургом (1940) и др.

К. С. Иванов и Э. Э. Мазинг прибавляли адреналин к перфузионной жидкости, пропускаемой через печень лягушки. Прибавление адреналина отчетливо увеличивало содержание сахара в перфузате. А. М. Брейтбург вводил адреналин кроликам, затем удалял у них печень и пропускал через нее рингеровский раствор с различным содержанием сахара. При этом, как было указано в главе III (стр. 68), он мог убедиться, что повышение концентрации глюкозы в перфузате является весьма действенным фактором, тормозящим гликогенолиз. Если, однако, печень взята у животного, которому предварительно был введен адреналин, то увеличение концентрации глюкозы в перфузионной жидкости даже до 500 мг%, т. е. до концентрации, когда в контрольных опытах не только приостанавливался гликогенолиз, но происходил обратный процесс — процесс синтеза гликогена, даже в этих условиях у «адреналиновых» кроликов происходил интенсивный распад гликогена. И это же было подтверждено в опытах, когда печень оставалась *in situ*. Более того, аналогичное явление наблюдалось в опытах с печеночной кашицей (Брейтбург и Мирер, 1940). Последний факт является особенно интересным потому, что, как показали многие авторы, прибавление адреналина к печеночной кашице *in vitro* не ускоряет распада гликогена, однако такое прибавление в опытах на срезах печени приводит к усилению гликогенолиза (Sutherland and Cori, 1951).

Вопросу об истинной природе стимулирующего влияния адреналина на гликогенолиз посвящено немало исследований. Многие из них были выполнены в годы, когда последовательность явлений при распаде гликогена еще не была выяснена. Тем не менее обнаруженные авторами факты представляют интерес и в настоящее время.

Лессер (Lesser, 1920), исходя из предположения, что адреналин увеличивает содержание гликогенолитического фермента в печени (по тогдашним представлениям — амилазы), прибавлял гормон к пропускаемому через нее раствору. Он не мог обнаружить в перфузате увеличенного содержания фермента, хотя концентрация сахара отчетливо возрастала. Если пропускать солевой раствор через печень в течение 3 час. и затем прибавить адреналин, последний уже не способен оказать своего действия, хотя гликоген в этот момент далеко еще не исчерпан. На основании своих опытов Лессер пришел к заключению, что действие адреналина сводится к снятию какого-то препятствия, стоящего на пути между гликогеном и ферментом. Однако длительная перфузия сама по себе разрушает это препятствие, и прибавление



адреналина уже не оказывается действенным. По этой же причине адреналин не действует и на печень «летних» лягушек, у которых интенсивность гликогенолиза и без этого достаточно велика. Этим же Лессер объясняет и отсутствие эффекта адреналина при прибавлении его к печеночной кашице. По мнению Лессера, действие адреналина сводится к изменению адсорбционных свойств гликогена и амилазы. Близкая точка зрения была высказана и Гайгером (Geiger, 1935), согласно которому гликоген находится в различной адсорбционной связи с белками протоплазмы; адреналин делает эту связь менее прочной. А. М. Брейтбург (1941) также придает важное значение связи гликогена с белками. Адреналин, по его мнению, ослабляет эту связь и тем содействует распаду гликогена.

Интересный факт был установлен Иди (Eadie, 1929). Если к перфузионной жидкости прибавлять адреналин малыми дробными порциями, то каждый раз наблюдается выделение печенью определенного количества сахара. Если ввести все количество адреналина сразу, то эффект будет такой же, как и при однократном введении малой дозы гормона. На основании этих опытов Иди заключил, что адреналин действует по закону, «все или ничего». Этой же особенностью Иди объяснил тот факт, что адреналин оказывает более резкий гипергликемический эффект при подкожном введении, чем при внутривенном.

В противоположность тем авторам, которые усматривали причину усиления адреналином гликогенолитического процесса в изменении субстрата, Вильстеттер и Родевальд (Wilstätter u. Rohdewald, 1936) искали ее во влиянии на ферментативную систему. Согласно их взгляду, всякая ферментативная система состоит из фермента, более или менее рыхло связанного с белками клетки, из «динаторов», влияющих на эту связь, и из «компенсаторов», тормозящих или усиливающих действие фермента. Адреналин и принадлежит к числу таких «компенсаторов». Однако опыты указанных авторов мало приблизили нас к пониманию действия гормонов и, в частности, адреналина на указанный процесс.

Правильный ответ на вопрос о биохимическом механизме действия адреналина мог быть дан только после того, как был раскрыт ферментативный аппарат гликогенолиза. Остерн, Герберт и Холмс (Ostern et al., 1939), исходя из того, что адреналин усиливает гликогенолиз не только в печени, но и в мышцах, где под его влиянием увеличивается образование молочной кислоты (см. ниже), впервые высказали предположение, что адреналин действует на самый начальный этап распада гликогена, на процесс фосфоролиза. Это предположение нашло блестящее подтверждение в работе Сазерленда и Кори (Sutherland a. Cori,

1951).  
ных з  
фосфор  
(см.  
инкуб  
6-фосф  
ускоря  
ществ  
казыва  
глюкоз  
фермент  
фосфато  
что акти  
налина  
активир  
в обоих  
работы  
blath, 19  
Требует,  
тамин, б  
адренали  
вызванну  
Обращ  
налина н  
исходит т  
еще не в  
сом фосф  
Обрати  
факт, что  
не только  
Уже в 19  
умельшен  
животным  
(Lesser, 19  
голена печ  
вом случа  
кислота. Е  
на этот пр  
зования ме  
адреналина  
(1.2.3), а та  
милли ляг  
фрагме  
обнаружено  
1936; Griff



1951). Они прежде всего установили, что из трех ферментативных звеньев, приводящих к образованию глюкозы из гликогена, фосфорилазная реакция является наиболее «узким местом» (см. рис. 4). Достаточно было прибавить к раствору, в котором инкубировались срезы печени, глюкозо-1-фосфат или глюкозо-6-фосфат, чтобы процесс был усилен. Прибавление адреналина ускоряло образование глюкозы срезами печени. То, что это осуществляется благодаря влиянию на фосфорилазную систему, доказывается тем, что прибавление гормона ведет к увеличению глюкозофосфатов. Если бы адреналин действовал на два другие фермента — фосфомутазу и фосфатазу, то количество глюкозофосфатов должно было бы уменьшиться. Было далее показано, что активность фосфорилазы в срезах печени под влиянием адреналина возрастает. Таким образом, адреналин, как и глюкагон, активирует фосфорилазу. Механизм этой активации, в общем, в обоих случаях один и тот же. Это вытекает как из упомянутой работы Сазерленда и Кори, так и из опытов Корнблата (Cornblath, 1955). Возможно все же, что некоторые различия имеются. Требуется, например, объяснения вопрос, почему дигидроэрготамин, блокирующий адренэргические эффекты, предотвращает адреналиновую гипергликемию и не влияет на гипергликемию, вызванную глюкагоном (Ellis et al., 1953, 1957).

Обращает на себя внимание то, что в условиях действия адреналина наряду с увеличенной секрецией глюкозы печенью происходит также выделение калия (Craig, 1958). Хотя явление это еще не вполне объяснено, оно, по-видимому, связано с процессом фосфоролиза и образованием глюкозофосфатов.

Обратимся теперь к влиянию адреналина на мышцы. Тот факт, что введение адреналина способствует распаду гликогена не только в печени, но и в мышцах, был установлен рядом авторов. Уже в 1906 г. Гатен-Грушевская (Gatin-Gruzewska, 1906) нашла уменьшенное содержание гликогена в мышцах после введения животным адреналина. Этот факт был подтвержден Лессером (Lesser, 1920), Гейгером (Geiger, 1930) и др. Различная судьба гликогена печени и мышц была известна еще Клоду Бернару: в первом случае из него образуется глюкоза, во втором — молочная кислота. Естественно, что ряд авторов направили свое внимание на этот продукт распада гликогена в мышцах. Увеличение образования молочной кислоты в мышцах после введения животному адреналина было найдено О. Файншмидтом и Д. Фердманом (1929), а также показано в опытах с перфузией изолированной мышцы лягушки (Nachmansohn et al., 1935) и на изолированной диафрагме (Walaas a. Walaas, 1950). Аналогичное явление было обнаружено и на теплокровных животных (Lundsgaard et al., 1939b; Griffith et al., 1947).



Кори (Cori, 1925a) и другие авторы показали, что введение адреналина животным приводит к значительному повышению у них содержания молочной кислоты в крови. Увеличивается также концентрация пировиноградной кислоты (Прохорова, Казимирова и Иваненко, 1937). Не приходится сомневаться, что нарастание концентрации этих кислот в крови под влиянием адреналина происходит за счет гликогена мышц, подвергающегося усиленному гликолитическому распаду.

Можно было бы думать, что увеличенное образование молочной кислоты в мышцах под влиянием адреналина происходит вследствие сосудистого эффекта — сужения сосудов и вызванного этим недостатка кислорода. Однако Э. Э. Мазингу (1914) в опытах на изолированной печени удалось разделить оба эффекта. Это предположение опровергается также опытами Кори и его сотрудников (Cori et al., 1930), наблюдавших усиленное образование молочной кислоты из гликогена под влиянием адреналина в условиях расширения сосудов. У лягушки оно может быть показано даже в анаэробных условиях (Buchwald a. Cori, 1931). Следовательно, уменьшенное снабжение мышц кислородом не может быть причиной гиперлактацидемии после введения адреналина. Причина, очевидно, коренится непосредственно в стимулирующем влиянии адреналина на процесс распада гликогена в мышцах.

Механизм стимуляции гликогенолиза в мышце адреналином несколько отличается от этого процесса в печени, так как свойства фосфорилазы в этих органах различны. В мышцах фосфорилаза встречается также в двух видах: активная (фосфорилаза «а») и неактивная (фосфорилаза «b»), но обе эти формы нетождественны активной и неактивной формам печеночного фермента. Мышечная фосфорилаза «b» может быть активирована при помощи адениловой кислоты, в то время как на печеночную неактивную фосфорилазу последняя действует очень слабо (Sutherland, 1951a). Если инкубировать изолированную диафрагму в фосфатном буфере и затем определять в ней содержание фосфорилазы «а» и «b», то общая активность фермента (в присутствии адениловой кислоты) в течение 20 мин. остается прежней (рис. 14). Соотношение же между фосфорилазой «а» и «b» меняется: первая уменьшается, вторая возрастает. Если же инкубацию вести в присутствии адреналина, то такого уменьшения фосфорилазы «а» не происходит. Прибавление гормона к буферному раствору после того, как уменьшение произошло, восстанавливает содержание фосфорилазы «а» в мышцах (Sutherland, 1951b). Особенности мышечной фосфорилазы по сравнению с печеночной следует, по-видимому, объяснить то, что глюкагон действует только на гликоген печени.



Так как в мышце отсутствует глюкозо-6-фосфатаза, то естественно, что дальнейшие превращения образовавшегося глюкозофосфата протекают в направлении молочной кислоты. Согласно большинству авторов, образовавшаяся молочная кислота частично окисляется, частично превращается снова в гликоген. У высших животных такой обратный синтез гликогена происходит главным образом в печени. Таким образом, адреналин ускоряет так называемый цикл Кори.

Для того чтобы ресинтез гликогена мог происходить, часть образовавшейся молочной кислоты должна окислиться. Действительно, введение адреналина сопровождается увеличением газообмена. Это влияние известно как калоригенный эффект адреналина.

Кори и Бухвальд (Coria, Buchwald, 1931) нашли, что определенная доза адреналина вызывает у лягушки в анаэробных условиях добавочное образование молочной кислоты, равное 306 мг (при пересчете на 1 кг веса), в аэробных же условиях — 169 мг. Таким образом, в присутствии кислорода устраняется 137 мг

молочной кислоты. Если исходить из принятого соотношения исчезнувшей молочной кислоты к окисленной как 4 : 1, то надо допустить, что  $\frac{1}{4}$  часть от 137 мг, т. е. 34.2 мг, молочной кислоты должна быть при данной дозе адреналина добавочно окислена. На это потребуется, согласно соответствующим расчетам,  $25.3 \text{ см}^3$  кислорода. Действительно, как показало непосредственное определение, данная доза адреналина вызывает добавочное потребление кислорода, примерно равное этому количеству. Таким образом, Кори и Бухвальд заключают, что добавочное поглощение кислорода после введения адреналина действительно обусловлено окислением образовавшейся в избытке под влиянием адреналина молочной кислоты.

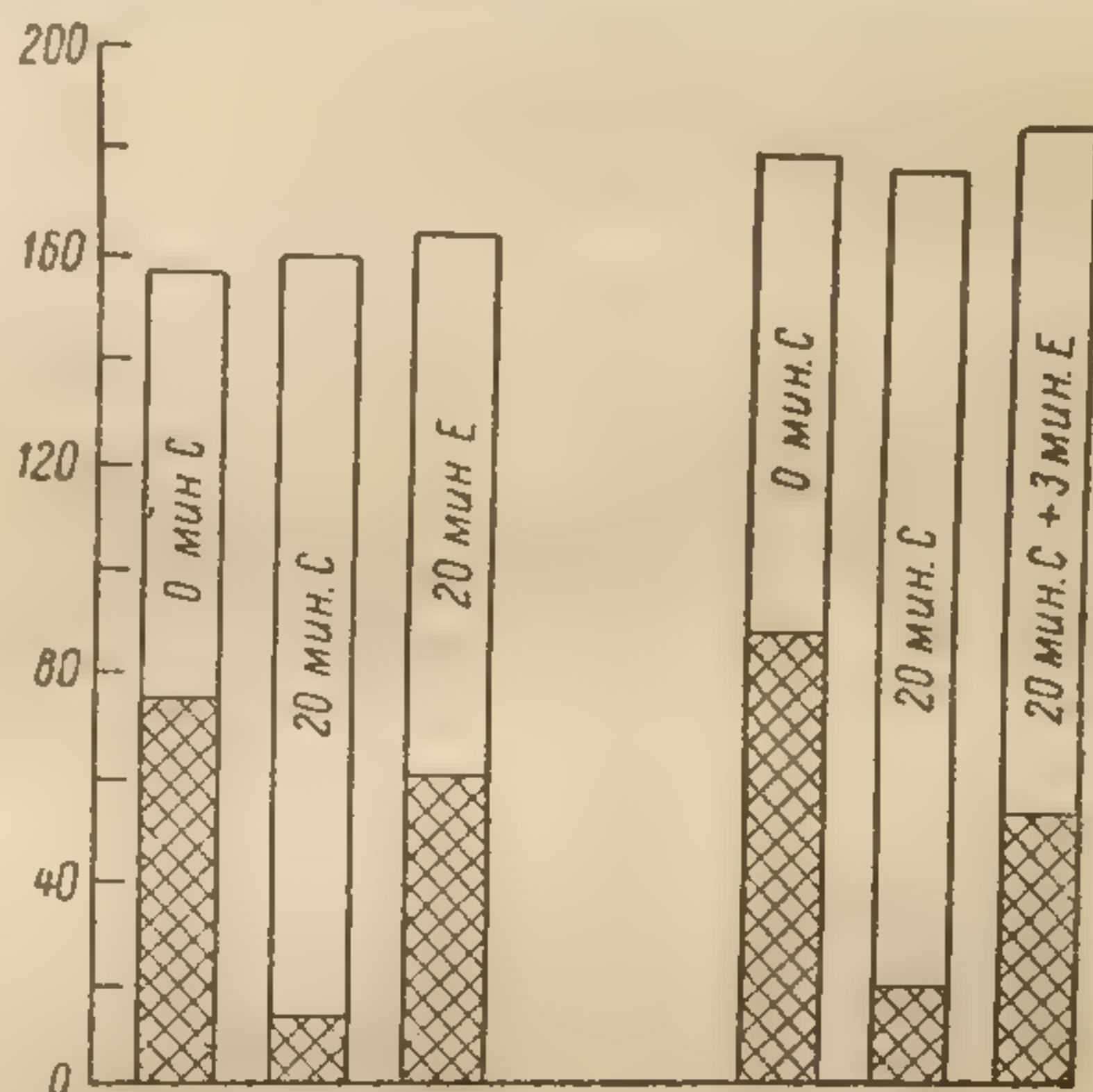


Рис. 14. Влияние адреналина на активность фосфорилазы в гомогенатах крысиной диафрагмы. (Sutherland, 1951b).

Высота всего столбика — активность фосфорилазы с прибавлением адениловой кислоты (в миллиграммах гликогена на 1 г диафрагмы за 15 мин. при  $37^\circ \text{C}$ , т. е. активность фосфорилазы «а» и «б»); высота заштрихованной части — то же, без прибавления адениловой кислоты (т. е. активность фосфорилазы «а»). На столбиках обозначено время преинкубации (до определения активности) без прибавления (C) и с прибавлением (E) адреналина.



С тем, что часть молочной кислоты окисляется, все согласны, но по вопросу о том, какая именно часть сгорает, какая ресинтезируется, мнения авторов расходятся. По новым данным, полученным при помощи изотопной методики, в гликоген превращается очень мало молочной кислоты, окисляется же почти вся. Друри и Уик (Drury and Wick, 1958) вводили через некоторое время после инъекции адреналина меченый по углероду лактат. Значительная часть его могла быть обнаружена через 2—3 часа в виде углекислого газа. Очень немного активности было обнаружено в гликогене печени или мышц. Можно было бы предположить, что часть молочной кислоты превратилась предварительно в гликоген печени, а образовавшаяся из него глюкоза подверглась окислению. Однако это не так. Если ввести не меченый лактат, а радиоактивную глюкозу, то она значительно медленнее превращается в  $\text{CO}_2$ . Авторы считают, что молочная кислота, образуемая под влиянием адреналина, является весьма выгодным горючим материалом в условиях чрезвычайных обстоятельств, т. е. тогда, когда гормон обычно и выделяется. Это относится прежде всего к напряженной мышечной работе. Как показал впервые Кэнион (Cannon, 1927), адреналин способствует выполнению мышцами работы. Образуемая под его влиянием молочная кислота может быть с выгодой в этих условиях использована ими. То, что адреналин усиливает потребление кислорода работающими мышцами, было показано А. Г. Гинецинским, С. И. Гальпериным и Л. Г. Лейбсоном (1930).

Многие авторы пытались выяснить вопрос о влиянии адреналина на процессы окисления, пользуясь методом изолированных тканей. Адлер и Липшиц (Adler and Lipschitz, 1922) нашли, что адреналин в концентрации  $10^{-4}$ — $10^{-5}$  вызывает отчетливое повышение потребления кислорода мышечной кашицей; в большей концентрации он это потребление угнетает. Д. И. Шаттенштейн и К. Зюкова (1935) не обнаружили никакого влияния адреналина на потребление кислорода мышцами, если прибавлять гормон *in vitro*, но если вводить его *in vivo*, а затем определять тканевое дыхание, то оно оказывается в 75% случаев повышенным. Альгрен (Ahlgren, 1925), пользуясь методом восстановления метиленовой синьки, нашел, что слабые концентрации адреналина при прибавлении его *in vitro* увеличивают окислительные процессы, большие — тормозят. В лаборатории А. М. Утевского (Утевский, 1933) было показано, что адреналин сам не оказывает влияния на окислительные процессы, но такое влияние оказывают продукты его окисления.

Эйлер (Euler, 1939), исходя из работы Альгрена, также изучал влияние адреналина на дыхание мышечной и нервной ткани. В обычных условиях снабжения кислородом Эйлер не обнаружил



какого бы то ни было влияния адреналина, однако в тех случаях, когда концентрация кислорода в газовой среде снижалась до 2—3%, адреналин оказывал заметное действие. Адреналин при этом употреблялся в очень малых концентрациях ( $10^{-11}$ — $10^{-13}$ ). Весьма интересно сделанное Эйлером наблюдение, что десимпатизированная мышца уже не реагирует на адреналин. При этом совершенно безразлично, произведена ли денервация за 2 дня или за 2 месяца до опыта. Этот результат удивил самого автора, так как дегенерация симпатического нерва происходит около 6 недель. Результат этот, кроме того, стоит в противоречии с известным фактом повышения чувствительности органов к адреналину после их денервации. В протоколах обращает на себя внимание то, что на симпатэктомированной стороне потребление кислорода достаточно высоко и без адреналина; быть может, адреналин потому и не может больше усилить дыхание. Так или иначе, Эйлер показал, что адреналин в определенных условиях оказывает стимулирующее влияние на дыхание изолированной мышечной и нервной тканей.

И. П. Гелашвили (1947), изучая влияние адреналина на потребление кислорода тканями почки, печени и мозга, пришел к заключению, что адреналин влияет только в тех случаях, когда ткань помещена в плазму, а не в раствор Рингера. Он пришел далее к заключению, что стимулирующим дыхание агентом является не сам адреналин, а продукты его окисления.

Излагая вопрос о влиянии адреналина на окислительные процессы в тканях, мы рассматривали это влияние как следствие усиленного распада углеводов и избыточного образования продуктов этого распада. Возможно, однако, что адреналин оказывает на процессы окисления более сложное влияние. Многие авторы полагают, что адреналин и продукты его превращений непосредственно участвуют как катализаторы в окислительно-восстановительных реакциях клетки. Это участие обеспечивается чрезвычайно реактивной структурой молекулы адреналина, в состав которой входит пирокатехиновое кольцо. Рассмотрение этого важного вопроса выходит, однако, за рамки настоящего обзора. С достаточно исчерпывающей полнотой этот вопрос изложен в книге А. М. Утевского (1939) и его позднейших работах (Утевский, 1944, 1947, 1959).

С точки зрения регуляции содержания сахара в крови большое значение имеет другой вопрос: какое влияние оказывает адреналин на поглощение глюкозы из крови? Поскольку он усиливает распад гликогена и уменьшает запасы его в мышцах, необходимо выяснить, каким образом происходит восстановление этих запасов и какое участие принимает в этом восстановлении глюкоза крови. Мы видели, что, согласно прежним данным Кори и



других авторов, ресинтез гликогена происходит в значительной степени за счет молочной кислоты, образовавшейся из гликогена. Но у высших позвоночных такой ресинтез происходит главным образом, если не исключительно, в печени, и, следовательно, мышцы получают строительный материал в виде глюкозы. Согласно приведенным выше данным Друри и Уика, восстановление гликогена в мышцах происходит не за счет молочной кислоты, которая почти полностью окисляется, а за счет каких-то других продуктов. Такой вывод совпадает с данными Уинтерница и Лонга (Winternitz a. Long, 1952), которые нашли, что восстановление гликогена после действия адреналина не происходит у животных, у которых удалены надпочечники. Как будет ясно из следующего раздела, кора надпочечников способствует образованию углеводов из других веществ: жиров и белков. То, что адреналин каким-то образом усиливает гликонеогенез из жира, было показано и ранее другими авторами без указания, однако, стимулируется ли гликонеогенез непосредственно адреналином или при участии коры надпочечников. Процесс этот происходит, главным образом, в печени, и мышцы, следовательно, для построения своего гликогена должны полимеризовать глюкозу, поглощаемую ими из крови.

Можно ожидать поэтому, что адреналин не только стимулирует распад гликогена, но и способствует поглощению глюкозы периферическими тканями. Такое усиленное поглощение глюкозы мышцами и было установлено рядом авторов. Химсворс и Скотт (Himsworth a. Scott, 1938) наблюдали у беспеченочных животных после введения адреналина ускоренное падение концентрации содержания сахара в крови. Увеличенная задержка сахара мышцами под влиянием адреналина была в убедительной форме показана Гриффисом и его соавторами (Griffith et al., 1947), изучавшими поглощение сахара мышцами задней лапы кошки. Оказалось, что интенсивность поглощения зависит при прочих равных условиях от скорости введения адреналина. При скорости введения, равной 0.004 мг/кг/мин., поглощение глюкозы возрастает, при большей скорости уменьшается.

Важное значение имеет также и длительность введения адреналина. Ингл и Незами (Ingle a. Nezamis, 1949) вводили глюкозу эвисцерированным крысам и определяли, какое количество ее должно быть введено, чтобы содержание сахара в крови удерживалось примерно на одном и том же уровне. Если вводить глюкозу в течение 2 часов, то не имеет значения, добавляется ли при этом адреналин или нет; если же введение глюкозы продолжается 24 часа, то в присутствии адреналина эвисцерированные крысы поглощают больше глюкозы, чем без него. Если ввести таким крысам инсулин, то на этом фоне адреналин оказывает на



поглощение сахара крови тормозящее влияние. Сами авторы, однако, пишут, что условия их опытов были далеки от нормы и что доза адреналина была чрезвычайно большой.

Описанные опыты были воспроизведены на собаках и показали, что адреналин не влияет на поглощение глюкозы периферическими тканями, причем не имеет значения, введен ли гормон на фоне нормы или гипергликемии. Если же вместе с глюкозой вводится инсулин, то адреналин тормозит поглощение ее (Fritz, Shotton et al., 1957). Авторы приходят к выводу, что механизм увеличенного использования глюкозы при повышении содержания сахара в крови, с одной стороны, и при введении инсулина, с другой, различен, так как в одном случае адреналин не оказывает тормозящего влияния, в другом оказывает его. Судьба поглощенной глюкозы также различна.

Христоф и Майер (Christoph a. Mayer, 1959) пользовались для решения вопроса методикой, разработанной Конаром (Conard, 1955). Крысам вводится небольшое количество глюкозы, и в течение 30 мин. определяется содержание ее в крови. По формуле  $G = G_0 e^{-Kt}$  вычисляется константа  $K$ , которая является показателем скорости поглощения глюкозы.<sup>1</sup> Авторы показали, что введение крысам внутривенно 20 мкг адреналина ведет к заметному увеличению скорости поглощения глюкозы тканями. Если же ввести большую дозу (100 мкг), то происходит, наоборот, замедление поглощения. Уменьшенное поглощение глюкозы мышечной тканью под влиянием адреналина было констатировано рядом других авторов. Так, Сомоджи (Somogyi, 1950) определял артерио-венозную разницу в содержании сахара в крови у здоровых людей до и после введения адреналина и пришел к заключению, что адреналин подавляет потребление глюкозы. Автор, однако, не определял скорости кровотока, поэтому вывод его не вполне убедителен.

Более убедительны данные, полученные на изолированной ткани. Для таких опытов использовалась главным образом изолированная диафрагма. Согласно одним данным, адреналин тормозит поглощение глюкозы только тогда, когда он действует на фоне инсулина (Groen et al., 1958), согласно другим — и тогда, когда инсулин к инкубационной смеси не прибавляется (Walaas a. Walaas, 1950; Walaas, 1955). Однако и эти авторы нашли, что эффект наиболее выражен в тех опытах, когда прибавляется инсулин.

<sup>1</sup> В приведенной формуле  $G$  — содержание сахара в крови в момент  $t$  (в минутах после введения глюкозы);  $G_0$  — исходное содержание сахара в крови. Для вычисления  $K$  все полученные в течение опыта данные наносятся на полулогарифмическую шкалу и измеряется наклон прямой, наилучшим образом соответствующей нанесенным данным.



Из данных Кипниса (Kipnis, 1959), определявшего распределение глюкозы между внутри- и межклеточной жидкостью в диафрагме и икроножной мышце крысы, можно заключить, что адреналин скорее способствует поступлению глюкозы внутрь клеток, чем препятствует ему. Правда, автор указывает, что накопление глюкозы в них может быть объяснено другим путем — торможением гексокиназной реакции вследствие увеличенного образования гексозофосфатов.

Таким образом, каких-либо веских оснований считать, что адреналин тормозит поступление глюкозы в ткани, у нас нет. Между тем имеется немало данных, свидетельствующих об ускорении этого процесса. Такой эффект является с биологической точки зрения более понятным. Однако много зависит от условий, в которых проводится опыт. Большие дозы, вызывая усиленный гликогенолиз, имеют своим следствием значительное накопление гексозофосфатов, что, как указано выше, может тормозить начальное фосфорилирование глюкозы и, следовательно, ее использование. Однако, когда из добавочных гексозофосфатов образовалась молочная кислота, а запасы гликогена истощены, то ничто не мешает глюкозе в увеличенном количестве поступать в клетку.

Нельзя, далее, упускать из виду, что адреналин вызывает заметное сужение сосудов, что не может не отразиться на питании тканей. Следует помнить, что введение адреналина, как, конечно, и других гормонов, не воспроизводит эффектов поступления собственного гормона в кровь. Последствия в обоих случаях могут быть совершенно различны. Это в демонстративной форме выступило в упомянутых выше опытах А. Г. Гинецинского, С. И. Гальперина и Л. Г. Лейбсона (1930).

Отметим в заключение, что, по данным Н. П. Маевской (1959), адреналин повышает интенсивность углеводного обмена в мозгу и усиливает поглощение им глюкозы.

Итак, бесспорно, что адреналин вызывает усиленный распад мышечного гликогена. Менее очевидно, но весьма возможно, что он способствует поглощению глюкозы мышцами, если не в первый момент своего действия, то в дальнейшем. Имеются, далее, основания считать, что адреналин стимулирует потребление глюкозы мозгом. Что касается печени, то нет оснований сомневаться, что адреналин усиливает гликогенолиз, в результате чего возникает гипергликемия. Правда, Сокал и Сарцион (Sokal a. Sarcione, 1959), на основании того, что гипергликемический эффект, т. е. печеночный, требует значительно большей дозы, чем эффект, гликолитический, т. е. мышечный, высказали предположение, что малые дозы гормона вызывают только последний эф-



фekt; первый же возникает вследствие стимуляции секреции глюкагона. Насколько такое предположение обосновано, сказать трудно.

### Гормоны коры надпочечников

Первые же исследования содержания сахара в крови у животных с удаленными надпочечниками показали, что эти животные чрезвычайно склонны к гипогликемии (Porges, 1910, и др.). Однако быстро наступавшая смерть после двустороннего удаления надпочечников не позволяла длительно изучать последствия его и давала повод толковать падение содержания сахара в крови у адреналэктомированных животных как явление, связанное с предсмертным состоянием организма. Помимо этого, понижение уровня гликемии, естественно, объясняли выпадением функции мозгового слоя надпочечников, а не коркового, поскольку влияние адреналина на концентрацию сахара в крови к этому времени было уже твердо установлено.

Дальнейшие опыты, однако, показали несостоятельность такого объяснения. Как оказалось, удаление одного мозгового слоя с сохранением коркового не приводит к нарушениям углеводного обмена, наблюдаемым у полностью адреналэктомированных животных (Leloir, 1934). К такому же выводу пришли и другие авторы. Таким образом, стало очевидным, что причиной склонности к гипогликемии после полного выключения надпочечников является не отсутствие адреналина в организме, а выпадение функции коркового слоя. Этой же причиной, как показали опыты, обусловлено и уменьшение содержания гликогена в печени и в мышцах после адреналэктомии (Leloir, 1934). Особенно заметно обеднение углеводами при голодании и после напряженной физической работы, так как восстановление запасов гликогена у адреналэктомированных животных затруднено. Этим обеднением в большой степени объясняется легкая утомляемость таких животных, а также больных, страдающих болезнью Аддисона.

Более полное представление о влиянии коркового слоя надпочечников на содержание сахара в крови, как и на другие стороны обмена веществ, могло сложиться лишь после того, как были разработаны приемы получения соответствующих экстрактов и экспериментаторы оказались в состоянии длительно поддерживать жизнь адреналэктомированных животных. Введение таким животным экстрактов коры надпочечника восстанавливало у них содержание сахара в крови и вело к увеличению резервов гликогена в печени и мышцах (Britton a. Sylvette, 1931, 1937), повышало содержание сахара в крови и гликогена в печени и у нормальных животных (Britton a. Sylvette, 1931, 1937;



Leloir, 1934), увеличивало содержание гликогена в изолированной печени (Corey a. Britton, 1940) и даже в ее срезах (Seckel, 1940).

Свингл и его сотрудники (Parkins, Hays a. Swingle, 1936), а также ряд других авторов пытались объяснить все отклонения от нормы, которые наблюдаются в углеводном обмене после удаления надпочечников, нарушениями водно-солевого обмена. Однако с тех пор, как из кортикального экстракта оказались выделенными его действующие начала, подобный взгляд потерял свою состоятельность.

Другая попытка свести влияние коры надпочечников к воздействию на одну общую функцию была сделана Верцаром (Verzar, 1939). Этот автор усматривает причину всех болезненных явлений, которые наблюдаются после экстирпации надпочечников, в нарушении процессов фосфорилирования. Этим он объясняет и ненормальное всасывание глюкозы и жира в кишечнике, и неспособность к реституции углеводов, затраченных при работе мышц, и все прочие отклонения, сопровождающие недостаточность надпочечных желез. За то, что процессы фосфорилирования у адреналэктомированных животных действительно нарушены, говорят данные многих авторов. Однако, по-видимому, не все процессы, связанные с образованием органических соединений фосфора, страдают в одинаковой степени. Например, по данным С. Г. Генеса и его сотрудников, у животных, лишенных надпочечников, мышцы содержат меньше фосфагена, чем в норме; концентрация же аденозинтрифосфата не уменьшена (Норманн др., 1949). Вообще свести все последствия удаления надпочечников к нарушению процессов фосфорилирования в настоящее время трудно, и теория Верцара встречает серьезные возражения.

Нина Б. Медведева (1936б, 1943, 1946, 1948) выделила из экстрактов надпочечника особое вещество, названное ею кортикалином, которое, по ее данным, отчетливо повышает концентрацию гликогена в печени и мышцах. Однако, по ее представлениям, это увеличенное отложение гликогена происходит за счет сахара крови, почему содержание его резко падает. Нам не удалось найти каких-либо других исследований, подтверждающих факт гипогликемии при введении экстрактов надпочечников. Более того, факт этот трудно согласовать со склонностью к понижению уровня гликемии у адреналэктомированных животных.

В настоящее время установлено, что гормоны коры надпочечников и некоторые продукты их превращения могут быть разделены по своему действию на две группы: минералокортикоидов и глюкокортикоидов. Вещества, относящиеся к первой группе, вызывают изменения в водно-солевом обмене; отсутствие этих веществ ведет к нарушениям его. Представителями этой группы



являются альдостерон и дезоксикортикостерон. Вещества, относящиеся ко второй группе, необходимы для правильного протекания процессов углеводного обмена. К этим веществам относятся кортикостерон и гидрокортизон (кортизол), а также кортизон, по-видимому, не являющийся истинным гормоном, а продуктом превращения кортикостероидов.

Многочисленные исследования показали, что введение глюкокортикоидов ведет к увеличению запасов гликогена в печени и в мышцах (Long et al., 1940; Long, 1942). Наиболее активным в этом смысле является гидрокортизон, затем кортизон и, наконец, кортикостерон (Pabst et al., 1947). Некоторой активностью обладают в отношении углеводного обмена также альдостерон и другие минералокортикоиды, но значительно меньшей, чем глюкокортикоиды. Накопление гликогена в печени и в организме под влиянием глюкокортикоидов происходит за счет усиления процессов гликонеогенеза. У животных, лишенных надпочечников, эти процессы протекают недостаточно энергично. Не удивительно, что у таких животных легко развивается гипогликемия. Если нормализовать у них водно-солевой обмен путем соответствующей диеты или введения минералокортикоидов и снабжать их достаточным количеством углеводов, то они могут вполне благополучно существовать. Но если подвергнуть их голоданию, физическому напряжению или ввести им инсулин, то запасов углеводов у них хватает очень ненадолго, и быстро развивается гипогликемия (Selye a. Dosne, 1939; Long et al., 1940; Grattan et al., 1941; de Bodo et al., 1952, и др.). Дозы инсулина, от которых нормальные животные легко оправляются, вызывают у адреналэктомированных животных судороги, могущие привести к гибели. При введении очень небольшой дозы инсулина (0.025 ед./кг) собаки, лишенные надпочечников, не очень отличаются по степени гипогликемии от нормальных животных, но при введении дозы, в 10 раз большей, различие очень заметно. Если такой собаке ввести кортизон, то чувствительность к инсулину возвращается к норме (de Bodo a. Sinkoff, 1953).

Склонность к гипогликемии у адреналэктомированных животных проявляется также в том, что у них более выражена гипогликемическая фаза кривой алиментарной гипергликемии (de Bodo a. Sinkoff, 1953). К адреналину, наоборот, животные, лишенные надпочечников, менее чувствительны, чем нормальные. Содержание сахара в крови повышается у них в результате введения адреналина гораздо меньше, чем у нормальных. Введение кортизона и в этом отношении оказывается действенным. Однако дело не в нехватке гликогена, так как при соответствующем режиме гликогена в печени может быть достаточно (de Bodo, Bloch a. Gross, 1942). Причина пониженной чувствительности



к адреналину у животных, лишенных надпочечников, не вполне ясна. Может быть, некоторую роль играет уменьшение активности фосфатазы (Weber a. Cantero, 1957a), а некоторую — повышенная способность тканей поглощать глюкозу.

Повышенная способность тканей использовать углеводы констатирована у адреналэктомированных животных рядом авторов (Evans, 1941, и др.). Это же было подтверждено на изолированной диафрагме, взятой у адреналэктомированных животных (Villev a. Hastings, 1949). Введение глюкокортикоидов эквисцерированным крысам ведет к уменьшенному поглощению глюкозы тканями (Ingle et al., 1947). Мы видели выше, что кортизон тормозит гексокиназу, а инсулин снимает это торможение.

Таким образом, кора надпочечников участвует в регуляции содержания сахара в крови двумя способами. Во-первых, она усиливает гликогеногенез из белков и жиров и тем дает возможность организму противостоять гипогликемии в тех случаях, когда к сахару крови предъявляется усиленный спрос (голодание, напряженная мышечная работа, введение инсулина). Во-вторых, она тормозит поглощение глюкозы периферическими тканями. Естественно, что в результате выпадения функции коры надпочечников развиваются те явления, которые описаны выше.

Наоборот, длительное введение глюкокортикоидов, например кортизона, вызывает у животных гипергликемию и может привести к развитию стойкого диабета (Hausberger a. Ramsay, 1953; Abelow a. Pashkis, 1954, и др.). Чувствительность к инсулину при этом заметно понижается (Ingle et al., 1945).

### Гормон передней доли гипофиза

Уже в 80-х годах прошлого столетия Пьер Мари, основоположник современного учения об акромегалии, обратил внимание на частоту гликозурии при этой болезни. Эта связь была подтверждена в последующие десятилетия многими учеными. Аткинсон (Atkinson, 1938) собрал данные, относящиеся к 817 случаям акромегалии; в 268 случаях, т. е. в 38%, болезнь эта сопровождалась диабетическими явлениями. Этот факт — частота совпадения диабета с акромегалией — не мог не побудить ученых заняться более пристально изучением влияния гипофиза на углеводный обмен. Борхардт (Borchardt, 1908) впервые испытал в эксперименте, вызывает ли экстракт гипофиза выделение сахара с мочой. Опыты, выполненные на кроликах, привели к положительным результатам. Гликозурия продолжалась, однако, лишь несколько часов. У собак экстракты гипофиза вызывали гликозурию только в отдельных случаях.



Хуссей и Биазотти показали сначала в опытах на жабах, а затем на собаках, что после удаления гипофиза, а именно, передней доли его, экстирпация поджелудочной железы не вызывает диабета (Houssay и. Biasotti, 1931a, 1931b).

Большая часть работ выполнена на животных с удаленным гипофизом. Было установлено, что одним из наиболее ярких последствий такой операции является склонность животных к гипогликемии. Даже при нормальных условиях питания содержание сахара в крови у гипофизэктомированных собак постепенно понижается (Карлик, 1939). Но особенно резко выражено это понижение у голодающих животных (Houssay, 1936). Вместе с тем толерантность к углеводам оказывается отчетливо повышенной. При введении гипофизэктомированному животному сахара содержание его в крови повышается в меньшей степени, чем у нормальных животных. Возвращение его к исходному уровню, однако, задерживается (Карлик и Раппепорт, 1936). Правда, по данным де Бодо и сотрудников, гипергликемия при внутривенном введении глюкозы выражена сильнее, чем у нормальных животных, но сменяется резко выраженной гипогликемической фазой (de Bodo a. Sinkoff, 1953). Все авторы отмечают чрезвычайную чувствительность гипофизэктомированных животных к инсулину (Houssay et Magenta, 1925; Houssay et al., 1925, и др.) Л. Н. Карлик показал, что доза инсулина в 0.25 межд. ед. на 1 кг веса, которая у нормальных собак вызывает падение уровня гликемии не ниже, чем до 40—50 мг%, у гипофизэктомированных животных вызывает гипокликемию, достигающую до 25 мг% и приводящую к судорогам. Де Бодо и сотрудники нашли, что чувствительность собак, лишенных гипофиза, раз в 60—100 больше, чем в норме. Доза в 0.025 ед. кг, которая у здоровых собак вызывает кратковременную и незначительную, а у адреналэктомированных более длительную, но тоже незначительную гипогликемию, приводит у гипофизэктомированных к существенному понижению содержания сахара в крови (de Bodo et al., 1952; Lane a. de Bodo, 1952) (рис. 15). Повышенная чувствительность к инсулину наблюдалась и клиницистами при недостаточной функции мозгового придатка.



Наоборот, к адреналину собаки, лишённые гипофиза, оказываются малочувствительными. Этот факт разные авторы толкуют различным образом. По Л. И. Кепинову (1937), он объясняется тем, что гипофизарный гормон необходим для стимуляции гликогенолиза в печени адреналином. Гормон этот, таким образом, сенситбилизирует клетки печени к адреналину. Результаты этих опытов Кепинова являются дальнейшим развитием его предположения о сопряженном действии гипофизарного гормона и ад-

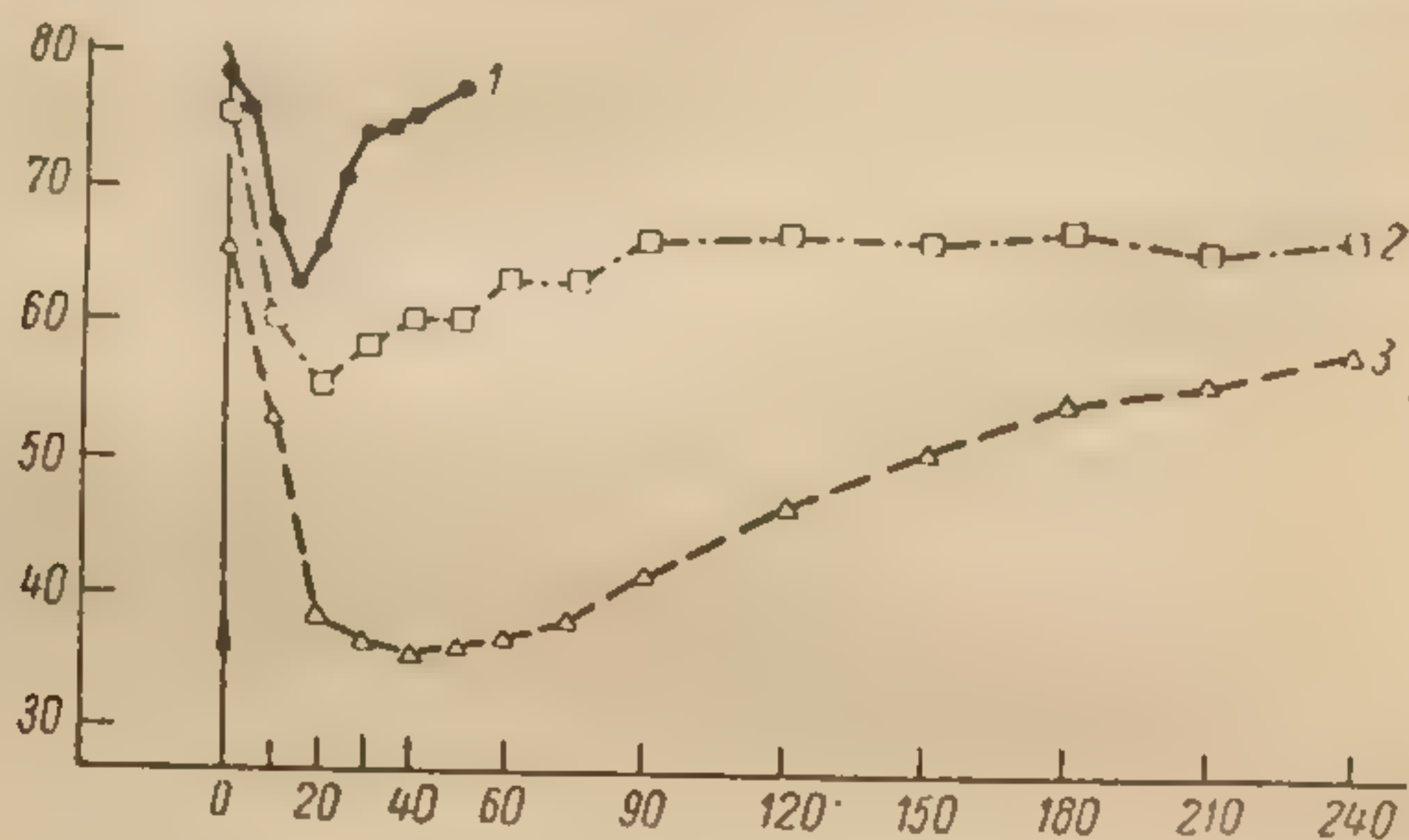


Рис. 15. Реакция на инсулин у нормальной (1), адренэктомизированной (2) и гипофизэктомизированной (3) собак. (de Bodo et al., 1952).

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — содержание сахара в крови (в мг%). Стрелка — введение инсулина.

ренина, высказанного им еще в 1912 г. (Кепинов, 1912). Ряд авторов объясняет пониженную чувствительность гипофизэктомизированных животных к адреналину меньшим содержанием у них гликогена в печени (Corkill et al., 1933). Наконец, Рассел и Кори (Russell a. Cori, 1937) полагают, что эта пониженная чувствительность лишь кажущаяся, что она основана на уменьшении всасываемости вводимых под кожу веществ, в частности адреналина. По данным этих авторов, адреналин, введенный внутривенно, вызывает обычный гипергликемический эффект. Это находится в противоречии с результатами исследования де Бодо и его сотрудников (de Bodo, Bloch a. Gross, 1942), наблюдавших уменьшение чувствительности к адреналину также и при внутривенном введении адреналина.

Все приведенные выше факты дают достаточно полное представление о характере нарушений, наблюдаемых у животных после удаления гипофиза. Не менее серьезные сдвиги происходят в углеводном обмене при введении избыточного количества гипо-



физарных гормонов. Уже из опытов Хуссея и его сотрудников было ясно, что гипофиз выделяет какое-то вещество, способствующее развитию диабета. Действительно, если гипофизопанкреотомированным животным имплантировать переднюю долю мозгового придатка, то у них развивается диабет.

Как показали в дальнейшем Хуссей и его сотрудники (Houssey, Biasotti et Rietti, 1932), а также независимо от них Эванс (Evans et al., 1931), симптомы диабета могут быть вызваны и у нормальных животных путем введения им экстрактов передней доли гипофиза. Эти симптомы быстро исчезают, если прекратить введение экстрактов. Однако если упорно вводить большие дозы экстракта передней доли, то можно вызвать стойкий диабет (Young, 1937b). Эти факты были подтверждены в дальнейшем многими авторами. В. Г. Баранов (1939a) вводил экстракт, приготовленный из гипофиза, собакам, у которых была предварительно удалена часть поджелудочной железы. Сама частичная панкреатомия никаких симптомов диабета не вызывала. После же введения таким собакам экстракта гипофиза в течение 8—28 дней у них развивался стойкий диабет.

Последующие исследования показали, что стойкий диабет, вызванный экстрактами мозгового придатка, в конечном счете связан с нарушениями функции поджелудочной железы: у подопытных животных наступает перерождение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса (Luckens a. Dohan, 1942). В основе этого перерождения лежит, по-видимому, усиленный спрос к островковому аппарату, так как введение гипофизарных экстрактов сопровождается повышением содержания сахара в крови. Действительно, как показали Дохан и Люкенс (Dohan a. Luckens, 1948), систематическое введение большого количества сахара кошкам вызывает у них такого же рода изменения в поджелудочной железе. У животных в результате избыточного введения сахара может возникнуть настоящий диабет.

То, что повторным введением больших доз сахара можно вызвать диабетические явления, было показано раньше Верцаром и Кути (Verzar u. Küthy, 1930) и Н. Н. Яковлевым (1939b). У собак с частично удаленной поджелудочной железой В. Г. Баранов (1930) вызывал явные симптомы диабета, кормя их обильно углеводами. Эти факты имеют немаловажное практическое значение и говорят в пользу взглядов тех авторов, которые строят лечение диабетиков на принципе щажения островкового аппарата (Баранов, 1941, 1955).

Большинство из приведенных выше работ было выполнено, когда гормоны передней доли гипофиза не были выделены в чистом виде. Поэтому предполагалось, что гипофиз секретирует какое-то «диабетическое вещество», которое вызывает при из-



быточном введении симптомы сахарной болезни. На основании того, что экспериментальные животные, лишенные гипофиза, теряют при голодании гораздо больше гликогена, чем нормальные, высказывалась мысль о «гликостатическом веществе» гипофиза (Russell, 1938). Наконец, противоиंसулиновое действие приписывалось особому «гликотропному веществу» (Young, 1938).

После того как из гипофиза были выделены чистые гормоны, стало очевидно, что два из них имеют для углеводного обмена первостепенное значение. Это — адренокортикотрофный гормон (АКТГ) и гормон роста (соматотрофный гормон, СТГ). Действие первого вполне понятно. Мы видели, что выпадение функции коры надпочечников ведет к целому ряду нарушений регуляции содержания сахара в крови; противоположный эффект вызывает избыточное введение глюкокортикоидов. Поскольку АКТГ необходим для нормального функционирования коры надпочечников, естественно, что отсутствие этого гормона вызывает те же последствия, что и удаление ее, избыточное же введение АКТГ — те же последствия, что и избыток глюкокортикоидов.

Однако свести все влияния гипофиза к действию АКТГ нельзя. Удаление мозгового придатка вызывает значительно большее повышение чувствительности к инсулину, чем удаление надпочечников (de Bodo a. Sinkoff, 1953). При введении гормона роста в организм развиваются более выраженные диабетические явления, чем при введении АКТГ. Некоторые авторы вообще не могли вызвать диабет при помощи АКТГ (Ingle et al., 1946). Между тем диабетогенное действие гормона роста не подлежит сомнению. Оно было показано впервые Юнгом и его сотрудниками (Cotes et al., 1949), а на частично депанкреатомированных животных — Хуссеем с сотрудниками (Houssay a. Anderson, 1949). Оно было подтверждено многими последующими авторами. Высказывалось предположение, что диабетогенный эффект гормона роста и влияние его на рост вызываются различными веществами, входящими в состав гормона (Raben a. Westermeyer, 1952), однако дальнейшие опыты показали, что это не так (Young, 1953).

Сравнительно небольшие дозы гормона роста вызывают понижение чувствительности к инсулину. Особенно отчетливо этот эффект выступает на фоне повышенной чувствительности к нему у гипофизэктомированных собак (de Bodo et al., 1950; Altszuler et al., 1959).

Определяя выделение сахара печенью и поглощение его тканями при помощи описанной выше методики с введением радиоактивной глюкозы, Уолл и соавторы (Wall et al., 1957a) показали, что при введении гипофизэктомированным собакам инсулина больше глюкозы переходит в ткани, чем при введении

нормаль-  
инсулин-  
роста н  
k off. 193  
На ос  
ленным.  
глико-  
козы пер  
Bodo a. S  
Действ  
чому, вл  
По одним  
гим — по  
секреции  
(см.: You

Наряд  
ние на уг  
и половы  
в регуляц  
Тироке  
тканями.  
то концен  
введения  
окисления  
1935). По  
видной ж

В связ  
ходование  
ных. Кро  
вызванном  
гипертире  
хара в кр  
ствовать.  
гликогена  
сокой ст  
что В. П  
у них по  
сопровожд  
К инс  
делезы б  
у кролика



нормальным животным. С другой стороны, печень реагирует на гипогликемию меньшим выделением сахара. Введение гормона роста нормализует чувствительность к инсулину (de Bodo a. Sinkoff, 1953).

На основании большого числа работ можно считать установленным, что гормон роста, с одной стороны, способствует гликонеогенезу, а с другой — подавляет потребление глюкозы периферическими тканями (Krahl, 1951; Young, 1953; de Bodo a. Sinkoff, 1953; de Bodo a. Altszuler, 1958).

Действие гормона роста осложняется тем, что он, по-видимому, влияет на секреторный аппарат островков Лангерганса. По одним данным он стимулирует выделение инсулина, по другим — подавляет его. Целый ряд данных говорит о стимуляции секреции глюкагона. Эти вопросы нельзя считать выясненными (см.: Young, 1953; Foa, 1956).

### Прочие эндокринные факторы

Наряду с перечисленными выше эндокринными факторами влияние на углеводный обмен оказывают гормоны щитовидной железы и половых желез. Тем самым они в известной мере участвуют в регуляции гликемии.

Тироксин усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями. Если собакам, лишенным печени, вводить тироксин, то концентрация глюкозы в крови падает быстрее, чем без такого введения (Mirsky a. Broh-Kahn, 1936). Усиление гликолиза и окисления глюкозы показано также и в опытах *in vitro* (McEachern, 1935). Повышение метаболизма под влиянием гормонов щитовидной железы — хорошо известный факт.

В связи с повышением метаболизма стоит и более быстрое расходование запасов гликогена в печени у гипертиреоидных животных. Кроме того, тироксин способствует гликогенолизу в печени, вызванному адреналином, правда, до определенной степени. Если гипертиреозидизм очень выражен, то увеличение содержания сахара в крови, вызванное адреналином, может полностью отсутствовать. Это обусловлено, по-видимому, истощением запасов гликогена в печени (Abbot a. Buskirk, 1931). Возможно, что высокой степенью гипертиреозидизации следует объяснить тот факт, что В. И. Спла, вводя повторно тироксин кроликам, наблюдал у них пониженную реакцию на адреналин. Гипотиреозидизм также сопровождался пониженной реакцией (Спла, 1938).

К инсулину животные с ослабленной функцией щитовидной железы более чувствительны. Как показала Б. С. Родкина, у кроликов, у которых метилтиоурацилом вызывалась гипофунк-



ция щитовидной железы, содержание сахара в крови под влиянием инсулина падает ниже, чем у контрольных животных; выход из гипогликемии затруднен. Наоборот, введение небольших доз тиреоидина уменьшает степень инсулиновой гипогликемии и способствует ее ликвидации (Родкина, 1956). По-видимому, при достаточных запасах гликогена в печени усиление процессов гликогенолиза способствует противодействию организма инсулину.

Помимо влияния на процессы потребления глюкозы тканями и гликогенолиза в печени, тироксин оказывает влияние на всасывание глюкозы из кишечника. При гипотиреозидизме всасывание ослаблено, при повышении функции щитовидной железы усилено (Althausen a. Stockholm, 1938).

Под влиянием тироксина усиливается, по-видимому, и глико-неогенез.

Что касается половых желез, то данные об их влиянии на углеводный обмен и содержание сахара в крови противоречивы.

Некоторые авторы считают, что введение фолликулина способствует гипергликемии (Rathery et al., 1928; Collazo et Martin, 1935; Изахсон, 1938) и понижает чувствительность к инсулину (Dickens et al., 1925). С другой стороны, Суранн и соавторы нашли, что эстрогены, как натуральные, так и искусственные, вызывают у людей умеренное, но вполне отчетливое снижение содержания сахара в крови. Таким же образом влияет и тестостерон (Surányi et al., 1955).

Чем объяснить эти противоречия? Некоторое значение имеет, быть может, различие использованных препаратов: в работах последнего времени применялись более чистые препараты, чем в прежних исследованиях. Возможно также, что результаты зависят от объекта исследования.

Большой интерес представляют опыты по влиянию половых гормонов на течение искусственного диабета. Так, Нельсон и Оверхользен показали, что введение фолликулина обезьянам, у которых удалена поджелудочная железа, ослабляет симптомы диабета - уменьшает содержание сахара в крови и выделение его с мочой (Nelson a. Overholser, 1936). Систематически этот вопрос изучали аргентинские исследователи (Rodriguez, 1950, 1954; Lewis et al., 1950, и др.). Согласно полученным ими данным, после субтотальной панкреатомии (95%) диабет наступает чаще у самцов, чем у самок. Овариэктомия усиливает диабет, а пересадка яичников ослабляет. В случае развившегося диабета эффект эстрогенов носит двухфазный характер. Сначала диабет обостряется, но затем наступает выздоровление. Результаты, полученные на животных с субтотально удаленной поджелудочной железой, подтверждены на крысах, у которых диабет вызывался аллоксаном. Гистологическое исследование показывает, что

это вызвано  
островков  
Таким  
содержание  
влиянию на  
усиливают  
Влияние  
вого диабета  
аллоксан кр  
что молодые  
к аллоксану  
жаются на  
самки менее

Ряд работ  
в крови в ра  
Ауэрбах, 194  
ном авторы  
по кривым а  
того, и инсу  
нами и друг  
что зависимо  
полового цик  
непосредствен  
обмен. Главн  
тяжении цик  
ральной нерв  
Для лучши  
нии содержание  
вания. Нужн  
оказывать по  
в крови и в  
гие стороны  
секреции, на  
В заключе  
железах.

И. А. Голд  
ние железы я  
эндокринным  
на содержание  
удаление слю  
рию, а переня  
кемии. Близки  
1924).  
Исследован  
авторами. Так



это выздоровление сопровождается гиперплазией и гипертрофией островков Лангерганса.

Таким образом, эстрогены оказывают на течение диабета благотворное действие, возможно благодаря их стимулирующему влиянию на функцию островковых клеток. Андрогенные гормоны усиливают диабет у крыс, кастрация облегчает симптомы его.

Влияние половых желез на возникновение и течение аллоксанового диабета изучала также И. М. Соколова (1958). Она вводила аллоксан крысам разного возраста и разного пола. Оказалось, что молодые крысы (до полового созревания) более резистентны к аллоксану, чем зрелые. При этом у молодых крыс пол не отражается на резистентности к аллоксану. В зрелом же возрасте самки менее подвержены действию аллоксана, чем самцы.

Ряд работ посвящен вопросу о регуляции содержания сахара в крови в различные фазы полового цикла (Blöch a. Bergel, 1935; Ауэрбах, 1940; Лейбсон и Лейбсон, 1940; Лейбсон, 1954a). В основном авторы судили о регуляции содержания сахара в крови по кривым алиментарной гипергликемии. Нами изучалась, кроме того, и инсулиновая гипогликемия. На основании полученных нами и другими авторами данных мы пришли к заключению, что зависимость регуляции содержания сахара в крови от фазы полового цикла лишь в некоторой степени может быть объяснена непосредственным влиянием половых гормонов на углеводный обмен. Главную роль, по-видимому, играет меняющееся на протяжении цикла функциональное состояние вегетативной и центральной нервной системы.

Для лучшего понимания участия половых гормонов в регуляции содержания сахара в крови необходимы дальнейшие исследования. Нужно выяснить, в какой мере эти гормоны способны оказывать непосредственное влияние на содержание сахара в крови и в какой мере их влияние обусловлено действием на другие стороны углеводного обмена, на другие железы внутренней секреции, на нервную систему.

В заключение необходимо сказать несколько слов о слюнных железах.

И. А. Голяницкий (1924) высказал предположение, что слюнные железы являются не только экзокринными железами, но и эндокринными и что их инкрет оказывает понижающее действие на содержание сахара в крови. Экспериментально он показал, что удаление слюнных желез у кролика вызывает легкую гликозурию, а перевязка стенозова протока ведет к снижению уровня гликемии. Близкие результаты получил в то же время Кахан (Cahan, 1924).

Исследование И. А. Голяницкого было продолжено другими авторами. Так, С. И. Гальперин и Н. П. Коханович (1947) нашли,



что у собак, у которых удалены околоушные железы, раствор глюкозы вызывает большее повышение содержания сахара в крови, чем у intactных животных. Введение экстракта слюнных желез вызывало некоторое понижение содержания сахара в крови. Близкие результаты получил и С. М. Дюнесов (1952). Удаление околоушных и подчелюстных желез у собак вело в его опытах

	Поступление из печени	Поглощение тканями
Исходное состояние	○	○
Инсулин	○	○
Адреналин	○	○
Глюкагон	○	○
Кортикосте- роиды	○	○
Гормон роста	○	○
Тироксин	○	○

Рис. 16. Влияние гормонов на поступление сахара из печени и поглощение его тканями (схема).

Сплошные кружки — характер влияния гормона (увеличение или уменьшение); пунктирные — влияние не вполне выяснено.

также к более выраженной гипергликемии при введении сахара. Автор считает, что удаление слюнных желез ведет к понижению инсулярной функции. М. Кахана (1953) тоже полагает, что удаление подчелюстных желез вызывает временное повышение уровня гликемии, удаление же околоушных желез способствует усилению инсулярной функции.

Приведенные работы, а также другие исследования, относящиеся к этому мало изученному вопросу, представляют несомненный интерес.

Многочисленные данные об участии эндокринных факторов в регуляции гликемии, приведенные выше, могут быть суммированы в виде схемы, приведенной на рис. 16.



## Глава VI

### ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ФИЗИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ САХАРА В КРОВИ

#### Нейротропные вещества

Из химических веществ, вызывающих изменения уровня гликемии, мы прежде всего остановимся на тех, которые оказывают свое влияние при посредстве нервной системы. К таким веществам относятся, например, наркотики жирного ряда, морфий и примыкающие к нему соединения. Все они вызывают увеличение содержания сахара в крови.

Как показали многочисленные исследования, основным механизмом, при помощи которого названные вещества вызывают гипергликемию, является возбуждение симпатической нервной системы и увеличение вследствие этого секреции адреналина. Эфирный наркоз у животных с инaktivированными надпочечниками (удаление одного и демедулляция или денервация другого) вызывает лишь легкую гипергликемию. То же наблюдается и при перерезке симпатических стволов. Блокада спинного мозга и симпатической нервной системы прокаинном полностью предотвращает повышение содержания сахара в крови, обычно вызываемое эфиром (Brewster et al., 1952).

Аналогичная картина наблюдается и при введении морфия. И в этом случае основным действующим механизмом является гиперсекреция адреналина надпочечниками. Некоторую роль играет, по-видимому, усиление гликогенолиза в печени, вызванное непосредственным действием симпатических нервов на печень (Houssay et al., 1928a, 1928b; de Bodo a. Brooks, 1937; de Bodo et al., 1938). Однако даже при полной инaktivации надпочечников и денервации печени очень небольшое повышение содержания сахара в крови все же происходит. Де Бодо и соавторы полагают, что причиной являются циркулирующие в увеличенном количестве в крови симпатинны.



Преобладающая роль надпочечников в гипергликемии, вызванной морфием, доказана также опытами с применением веществ, блокирующих эффекты адреналина. Так, введение дигидроэрготаминна или дихлоризопротеропола почти полностью предотвращает морфийную гипергликемию (Vassale, 1961).

Хлоралгидрат и алкоголь в определенных дозах также вызывают повышение содержания сахара в крови. Оно тоже обусловлено гиперсекрецией адреналина (Губарева и Лерман, 1948; Perman, 1961).

Непосредственно на печень перечисленные вещества не влияют. Это было показано в отношении хлороформа, эфира и хлоралгидрата опытами на изолированной печени (Лерман, 1940).

Причина активизации симпатической нервной системы и гиперсекреции адреналина под влиянием наркотиков жирного ряда и морфия заключается в возбуждении подкорковых центров. В пользу этого свидетельствуют опыты, в которых влияние наркотиков (морфия, хлороформа, хлоралгидрата) испытывалось на фоне действия барбитуратов. Как известно, последние подавляют преимущественно деятельность подкорковых центров. На содержание сахара в крови они сами не действуют, быть может, лишь слегка снижают уровень гликемии (Лерман, 1938). Но они способны предотвратить гипергликемию, вызванную наркотиками (Трегубов, 1940; Лерман, 1942; Губарева и Лерман, 1948)..

Вызывают ли наркотики возбуждение подкорковых центров лишь благодаря снятию тормозного влияния со стороны коры мозга или, помимо того, они и непосредственно действуют на низшие центры, и в какой мере это возбуждающее действие может быть объяснено такими побочными факторами, как гипоксия, — на этот вопрос в общей форме ответ дать нельзя. По-видимому, роль каждой из действующих причин зависит от применяемого вещества и дозы его.

Из других веществ, оказывающих влияние на содержание сахара в крови благодаря действию на центральную нервную систему, упомянем о бrome и фенамине. Препараты брома способствуют, по-видимому, нормализации уровня гликемии в случаях нарушения углеводного обмена. Так, имеются данные, что препараты брома оказывают благотворный эффект при диабете (Гуревич, 1950; Беринштейн и Арсеньев, 1950). Однако механизм действия бромидов на углеводный обмен требует выяснения.

Фенамин как вещество, возбуждающее высшие отделы центральной нервной системы, вызывает гипергликемию. Как и можно было предполагать, важную роль в этой гипергликемии играет усиление функции надпочечников (Свенишкова, 1957).

Повышение содержания сахара в крови может быть получено и рефлекторным путем при отравлении инттероцепторов. Так,

целины бы  
веществ в к  
преотгравд  
вероятно ст  
лением из  
Мы види  
помощи кот  
веществами  
или рефлек  
возбуждени  
Возбужд  
воздействи  
числе и ги  
действующи  
веществам  
действия эф  
Согласно од  
ских перво  
создают ус  
третьи пола  
ным воззре  
(Gaddum, 19  
мнения, все  
своего дейст  
он отличает  
тических ве  
То, что  
целым рядо  
Radoslav a.  
смысле он  
Но так он  
норадренал  
даёт горазд  
адреналин.  
кемический  
им секреци  
ности вызы  
видимому,  
метические  
Наконец  
адренэргиче  
действуют а  
требуются  
эффекту (К  
Харви и со



цианиды вызывают гипергликемию, по-видимому, нарушая обмен веществ в каротидных синусах. Изоляция синусов и денервация предотвращают гипергликемию (Петропавловская, 1953). По всей вероятности, и эта рефлекторная гипергликемия связана с выделением избытка адреналина.

Мы видим, таким образом, что основным механизмом, при помощи которого осуществляется гипергликемия, обусловленная веществами, действующими на первые центры непосредственно или рефлекторно, является гиперсекреция адреналина вследствие возбуждения симпатической нервной системы.

Возбуждение ее может быть, однако, достигнуто не только воздействием на первые центры. Симпатические эффекты, в том числе и гипергликемия, наблюдаются и при введении веществ, действующих на периферический симпатический аппарат. К таким веществам относится, например, эфедрин. Вопрос о механизме действия эфедрина нельзя считать окончательно выясненным. Согласно одним авторам, он возбуждает окончания симпатических нервов (Burn, 1932). Другие полагают, что эти окончания создают условия для действия эфедрина (Vasq, 1934). Наконец, третьи полагают, что эфедрин предохраняет симпатин (по современным воззрениям, норадреналин) от разрушения аминоксидазой (Gaddum, 1938). Однако, как бы не расходились по этому вопросу мнения, все гипотезы сходятся в том, что эфедрин нуждается для своего действия в участии симпатических нервов. В этом отношении он отличается от адреналина и целого ряда других симпатомиметических веществ.

То, что эфедрин вызывает гипергликемию, было показано целым рядом авторов (Morita, 1915b; Nagel, 1925; Wilson, 1927; Radoslav a. Stoicescu, 1928; Appel a. Palmer, 1932). Однако в этом смысле он обладает более слабым действием, чем адреналин. Но так оно и должно быть, если эфедрин лишь предохраняет норадреналин от разрушения. Как известно, норадреналин обладает гораздо меньшей способностью влиять на метаболизм, чем адреналин. Следует иметь в виду, что в большой мере гипергликемический эффект эфедрина должен быть объяснен стимулирующей секреции адреналина (Gradinescu et Marcu, 1927). По интенсивности вызываемого им гликогенолиза в печени адреналин, по-видимому, обладает наибольшим действием. Другие симпатомиметические средства действуют слабее (Katoh a. Nacamo, 1932).

Наконец, необходимо упомянуть о веществах, блокирующих адренэргические эффекты. Все они в той или иной мере противодействуют адреналиновой гипергликемии. Как правило, при этом требуются большие дозы, чем для противодействия прессорному эффекту (Komrad a. Loew, 1951; Harvey et al., 1952). Как показал Харви и соавторы,  $\beta$ -галоалкиламины (SK F688A) подавляет усиле-

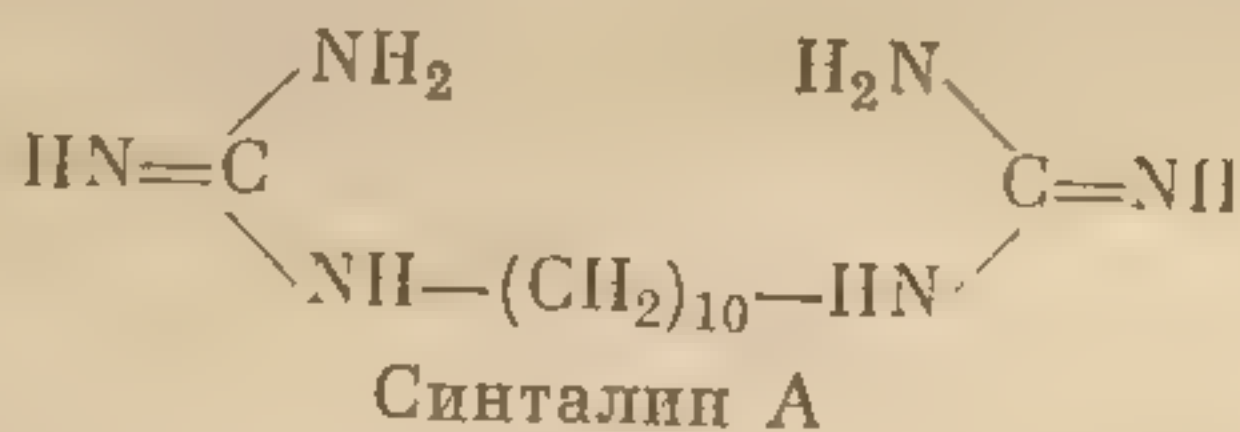


ние адреналином гликогенолиза в печени даже в опытах *in vitro*. При этом дозы соизмеримы с теми, которые применяются *in vivo*.

### Антидиабетические сульфамидные препараты

Все перечисленные выше вещества не имеют терапевтического значения при нарушениях углеводного обмена. В медицинской практике они применяются для иных целей, и их влияние на сахар крови является побочным эффектом. Иначе обстоит дело с группой веществ, к которой мы сейчас переходим. Они применяются в медицине как лечебные средства при диабете, так как они обладают свойствами понижать содержание сахара в крови.

Уже давно врачи изыскивали средства, которые бы снижали уровень гликемии при диабете. Эти поиски не прекратились и после того, как был открыт инсулин. Испытывались различные продукты растительного и животного происхождения. Во многих овощах и фруктах были найдены вещества, обладающие способностью уменьшать гликемию. Коллип (Collip, 1923a, 1923b) назвал такие вещества глюкокнинами. К ним могут быть отнесены и некоторые средства народной медицины. Наибольшее практическое значение в прошлые годы приобрели производные гуанидина (имидомочевины). К таким производным относится синталиин А (декаметилендигуанид) и синталиин В (додекаметилендигуанид) (Frank et al., 1926, 1928).



Сущность действия синталиина и его производных не вполне ясна. Возможно, что она сводится к стимуляции секреции инсулина. Однако благодаря действию и на другие органы влияние этих препаратов оказалось настолько осложненным, что практическое употребление их было оставлено. В настоящее время место синталиина заняли другие производные бигуанидина. Терапевтическое применение их, однако, очень ограничено (Haller u. Strauzenberg, 1959).

Широкое распространение при лечении диабета получила другая группа веществ, понижающих содержание сахара в крови при приеме *per os*. На них нам необходимо остановиться подробнее.

В 1942 г. в инфекционной клинике в Монпелье Жанбон и его сотрудники применили для лечения тифа новый сульфамидный препарат, производный изопропилтиодиазола — IPTD (ИПТД).



или, по французским авторам, 2254 RP. Оказалось, что препарат вызывает серьезные осложнения: после приема его наблюдаются нервные симптомы, характерные для гипогликемии. Анализ обнаружил понижение содержания сахара в крови. Это обстоятельство послужило поводом для тщательного экспериментального изучения действия ИПТД, которое и было предпринято в том же году физиологической лабораторией в Монпелье (Loubatières, 1944, 1946).

Опыты прежде всего подтвердили, что ИПТД вызывает понижение содержания сахара в крови. У нормальных собак оно опускалось до 50 мг%. Еще через 2½ часа после приема препарата гликемия не достигала исходного уровня. Экспериментальный анализ показал далее, что у собак, у которых полностью удалена поджелудочная железа, ИПТД не вызывает понижения содержания сахара в крови. Достаточно сохранения одной шестой части железы, чтобы ИПТД действовал. Отсюда был сделан логический вывод, что гипогликемия обусловлена действием препарата на островки Лангерганса. Это подтверждалось также тем, что введение щелочного раствора ИПТД в артерию, питающую железу, вызывает более выраженный эффект, чем введение той же дозы в периферический сосуд. Если соединить панкреатодуоденальную вену собаки, которой введен препарат, с яремной веной другой диабетической собаки, то содержание сахара в крови у второй понизится. Перерезка блуждающих нервов или атропинизация не отражается на результатах; ИПТД, следовательно, действует непосредственно на островки Лангерганса, а не на центральную нервную систему.

Сообщения Жаибона и Лубатьера привлекли к себе внимание широких медицинских кругов, и вскоре после открытия сахаропонижающего действия ИПТД были синтезированы и испытаны различные другие сульфамиды — производные тиодиазола и мочевины. Из многочисленных испытанных препаратов в лечебную практику вошли следующие (в скобках даны синонимы — названия, под которыми они выпускаются разными фирмами): ИПТД (2254RP); BZ55 (карбутамид, ивенол, изорал, надизан, индозан, оранил); Д860 (артозин, долипол, орабет, ориназа, толбутамид); К386 (диаборал); Р607 (хлорпропамид, диабинез); метатексамид. Приводим также их формулы (рис. 17).

Хотя по своему влиянию перечисленные препараты и отличаются между собой, все же в общем механизм действия их один и тот же. Поэтому в дальнейшем мы будем говорить об антидиабетических сульфамидных препаратах вообще. Для сокращения мы будем называть их АДС-препаратами.

То, что АДС-препараты оказывают непосредственное влияние на островковый аппарат поджелудочной железы и стимулируют секрецию инсулина, было подтверждено как самим Лубатьером



(Loubatières, 1957a, 1957b), так и другими авторами (Fritz et al., 1957; Houssay et al., 1959). Испытания на людях, у которых вследствие рака пришлось удалить поджелудочную железу, привели к тому же выводу (Creutzfeldt et al., 1959).

Производные тиодиазола			
			Изопропил (2254 RP) (IPTD)
"	"		Бутил (2263 RP)
"	"		Изобутил (2256 RP)
"	"		Терцильный бутил (2259 RP)
"	"		Амил (2281 RP)
Производные мочевины			
			BZ-55, карбутамид
			D 860, талбутамид
			K 386, диаборал
			P 607, хлорпропамид

Рис. 17. Антидиабетические сульфонамиды. (Haller и Strauzenberg, 1959).

АДС-препараты не оказывают влияния на содержание сахара в крови у животных, у которых аллоксаном вызван диабет (Chen et al., 1946), однако в тех случаях, когда доза аллоксана была недостаточна для того, чтобы вызвать выраженный диабет, АДС-препараты оказывались действительными (Creutzfeldt и Böttcher, 1956; Mirsky et al., 1957). У таких животных, как показало исследование,  $\beta$ -клетки островков были разрушены не полностью. АДС-препараты не только облегчают симптомы при развившемся аллоксановом диабете, но и препятствуют его развитию. Исходя



из этого наблюдения, а также из представления, что аллоксан или аллоксаноподобные тела развиваются в самом организме, было высказано предположение, что АДС-препараты препятствуют образованию таких веществ (Loubatières et Bouyard, 1951).

Хотя концепция Лубатьера, согласно которой сахаропонижающее влияние АДС-препаратов объясняется действием на  $\beta$ -клетки островков, была принята первоначально преобладающим большинством авторов, полученным результатам давалось и иное толкование. Так, Холт и его сотрудники (Holt et al., 1954) высказали предположение, что препараты эти влияют не на  $\beta$ -клетки, а на  $\alpha$ -клетки и тем тормозят секрецию глюкагона. Факт разрушающего действия АДС-препаратов на  $\alpha$ -клетки был подтвержден и другими авторами (Ferner, 1955), которые приняли точку зрения Холта. Однако дальнейшие исследования показали, что такое разрушающее влияние оказывают только большие дозы препарата. Кроме того, оно может быть констатировано далеко не всегда. В последующие годы гипотеза, объясняющая гипогликемию после приема АДС-препаратов действием их на  $\alpha$ -клетки островков Лангерганса, была взята под сомнение даже самими ее создателями (Ferner и Runge, 1956; Holt и Holt, 1957). Они, так же как и большинство авторов, считают, что первоначально АДС-препараты действуют на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса и стимулируют выделение инсулина, но в дальнейшем их действие усиливается тем, что они подавляют активность фермента, разрушающего инсулин, — инсулиназы — и тем самым предохраняют гормон от разрушения. Действительно, через час после введения толбутамида *per os* активность инсулиназы в печени крыс значительно ниже, чем в норме (Mirsky et al., 1955, 1956). Аналогичное явление было показано и на цыплятах. Оно было продемонстрировано также в опытах *in vitro* (Mirsky et al., 1957; Лейтес и Смирнов, 1958). Этим торможением инсулиназы Мирский и сотрудники объясняют тот факт, что гипогликемия после введения АДС-препаратов затягивается значительно дольше, чем после инъекции инсулина. Если подобрать дозы инсулина и толбутамида таким образом, чтобы вызвать одинаковое падение содержания сахара в крови, то уже через два часа после введения гормона гликемия принимает исходное значение; после же толбутамида это значение не достигается даже через пять часов (Diengott и Mirsky, 1956). Следует, однако, иметь в виду, что инсулин вводится внутривенно, а толбутамиды и другие АДС-препараты — перорально. Следовательно, они поступают в кровь не сразу, и разрушение их не может происходить с такой быстротой, как деградация инсулина. Факт более длительной гипогликемии после приема АДС-препаратов представляет несомненный интерес, однако



он вряд ли может служить доводом в пользу гипотезы Мирского. Значительно более веским доводом является фактическое уменьшение активности инсулиназы, констатированное им и его сотрудниками. Однако против опытов *in vitro* выдвинуто серьезное возражение: торможение инсулиназы происходит под влиянием доз, во много раз превышающих те, которые сосредоточены в тканях при их терапевтическом употреблении, и потому концентрация их является недостаточной, чтобы влиять на разрушение инсулина (Williams a. Tucker, 1956; Wick et al., 1957). Правда, Мирский и сотрудники полагают, что использованная их оппонентами методика дает возможность обнаружить только действие термостабильного компонента инсулиназы, которая более устойчива по отношению к АДС-препаратам. Более же чувствительный к ним термолабильный компонент подвергается действию при концентрациях, соизмеримых с теми, которые имеются в организме при лечении сульфамидными средствами (Mirsky et al., 1957). Мирский, однако, не исключает того, что падение содержания сахара происходит вследствие стимуляции  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Торможением инсулиназы обусловлена только вторая фаза гипогликемии — более длительное течение ее. Не отрицает Мирский возможного участия и других факторов. Так, Мирским и соавторами было показано, что у птиц АДС-препараты оказывают влияние даже после полного удаления поджелудочной железы (Mirsky et al., 1957).

Для объяснения гипогликемического эффекта АДС-препаратов были предложены и другие гипотезы. Высказывалось предположение, что они действуют непосредственно на печень, подавляя ферменты, в частности глюкозо-6-фосфатазу, и тормозя выделение глюкозы (Ashmore, Cahill a. Hastings, 1956; Ashmore et al., 1957; Weber a. Cantero, 1958). Однако не все смогли подтвердить такое влияние (Vaughan, 1956, 1957). Если даже оно существует, оно не может иметь решающего значения, так как для осуществления действия АДС-препаратов у млекопитающих необходима, как указано выше, поджелудочная железа. Опыты с введением препаратов в разные сосуды также подтверждают важную роль панкреатической железы (Colwell et al., 1957). С другой стороны, показано, что наличие печени не является обязательным для осуществления гипогликемического эффекта. Выключение ее не препятствует этому эффекту (Dulin a. Johnston, 1957). По-видимому, в этом случае он обусловлен усиленным поглощением глюкозы внепеченочными тканями, что вполне естественно, так как под влиянием АДС-препаратов выделяется добавочно инсулин. У нормальных животных, однако, большинство авторов не смогло констатировать увеличенное потребление глюкозы внепеченочными тканями или во всяком случае не считает, что такое увеличение играет важную

роль в гипогликемии (Mirsky et al., 1957; Fischer, 1957). Значительное влияние на гипогликемический эффект АДС-препаратов оказывает введение их в печень (Haller et al., 1957). Из этих данных можно сделать вывод, что АДС-препараты действуют на печень, подавляя ферменты, в частности глюкозо-6-фосфатазу, и тормозя выделение глюкозы (Ashmore, Cahill a. Hastings, 1956; Ashmore et al., 1957; Weber a. Cantero, 1958). Однако не все смогли подтвердить такое влияние (Vaughan, 1956, 1957). Если даже оно существует, оно не может иметь решающего значения, так как для осуществления действия АДС-препаратов у млекопитающих необходима, как указано выше, поджелудочная железа. Опыты с введением препаратов в разные сосуды также подтверждают важную роль панкреатической железы (Colwell et al., 1957). С другой стороны, показано, что наличие печени не является обязательным для осуществления гипогликемического эффекта. Выключение ее не препятствует этому эффекту (Dulin a. Johnston, 1957). По-видимому, в этом случае он обусловлен усиленным поглощением глюкозы внепеченочными тканями, что вполне естественно, так как под влиянием АДС-препаратов выделяется добавочно инсулин. У нормальных животных, однако, большинство авторов не смогло констатировать увеличенное потребление глюкозы внепеченочными тканями или во всяком случае не считает, что такое увеличение играет важную



роль в гипогликемическом эффекте АДС-препаратов (Ashmore et al., 1957; Elrich a. Purnell, 1957; Recant a. Fischer, 1957; Frawley et al., 1957). Очевидно, более важную роль играет уменьшенное выделение сахара печенью. Это и было показано как в опытах на собаках (Anderson et al., 1956; Tarding a. Schambye, 1958), так и при исследованиях на людях (Kibler a. Gordon, 1956; Recant a. Fischer, 1957). Из этих опытов можно заключить, что действие АДС-препаратов и инсулина не идентично. Так, влияние АДС-препаратов на поглощение глюкозы периферическими тканями выражено слабо, в то время как введение инсулина, как правило, сопровождается усиленным поглощением ее (см. главу V). Различие действия проявляется и в другом. Введением инсулина лишь в редких случаях удается увеличить содержание гликогена в печени; наоборот, в мышцах содержание его обычно увеличивается. При введении же толбутамида наблюдается обратная картина: гликоген в печени резко возрастает, в мышцах же он остается без изменения (Dulin a. Johnston, 1957; Ashmore et al., 1957). Различна реакция на инсулин и на АДС-препараты и со стороны фосфатов крови (Haller u. Strauzenberg, 1959). Как известно, инсулин вызывает падение концентрации фосфатов в крови, АДС-препараты такого падения не вызывают. Отмечены также различия в отношении пировиноградной кислоты и лактатов крови. В то время как введение инсулина сопровождается увеличением их содержания в крови, прием АДС-препаратов вызывает их падение (Miller et al., 1957):

Из этих и других подобных фактов некоторыми авторами был сделан вывод, что действие АДС-препаратов не может быть сведено к стимуляции секреции инсулина, что они обладают, кроме того, способностью действовать на какие-то другие системы, например непосредственно на печень. Такое заключение не является обязательным. Эффекты инсулина, выделяемого под влиянием АДС-препаратов, вовсе не должны совпадать с последствиями введения экзогенного инсулина. В одном случае гормон попадает прежде всего в печень, в другом — в общее русло кровообращения. Различны и действующие в каждый такой момент количества его. Важность того обстоятельства, что эндогенный инсулин попадает прежде всего в порталную систему, подчеркивалась не раз (Madison a. Unger, 1958; Беловинцева, 1959, Сперанская, 1959а, 1959б). Значение имеют и количественные отношения: если вводить небольшие дозы инсулина не сразу, а постепенно, то можно вызвать гипогликемию, которая не сопровождается увеличением содержания гликогена в мышцах (Dulin a. Johnston, 1957). При внутривенном введении как толбутамида, так и инсулина может быть достигнуто достаточно большое сходство эффектов (Frawley et al., 1957).



Инсулин, выделяемый под влиянием АДС-препаратов, попадает прежде всего в печень. Естественно, что он оказывает основное влияние на нее, а не на внепеченочные ткани.

Фроули и соавторы (Frawley et al., 1959) изучали влияние инсулина на переход *d*-ксилозы во внепеченочные ткани при интрапортальном его введении и при инъекции в периферическую вену. В первом случае он не влияет на исчезновение ксилоры из крови, во втором оказывает заметное действие. Это вполне

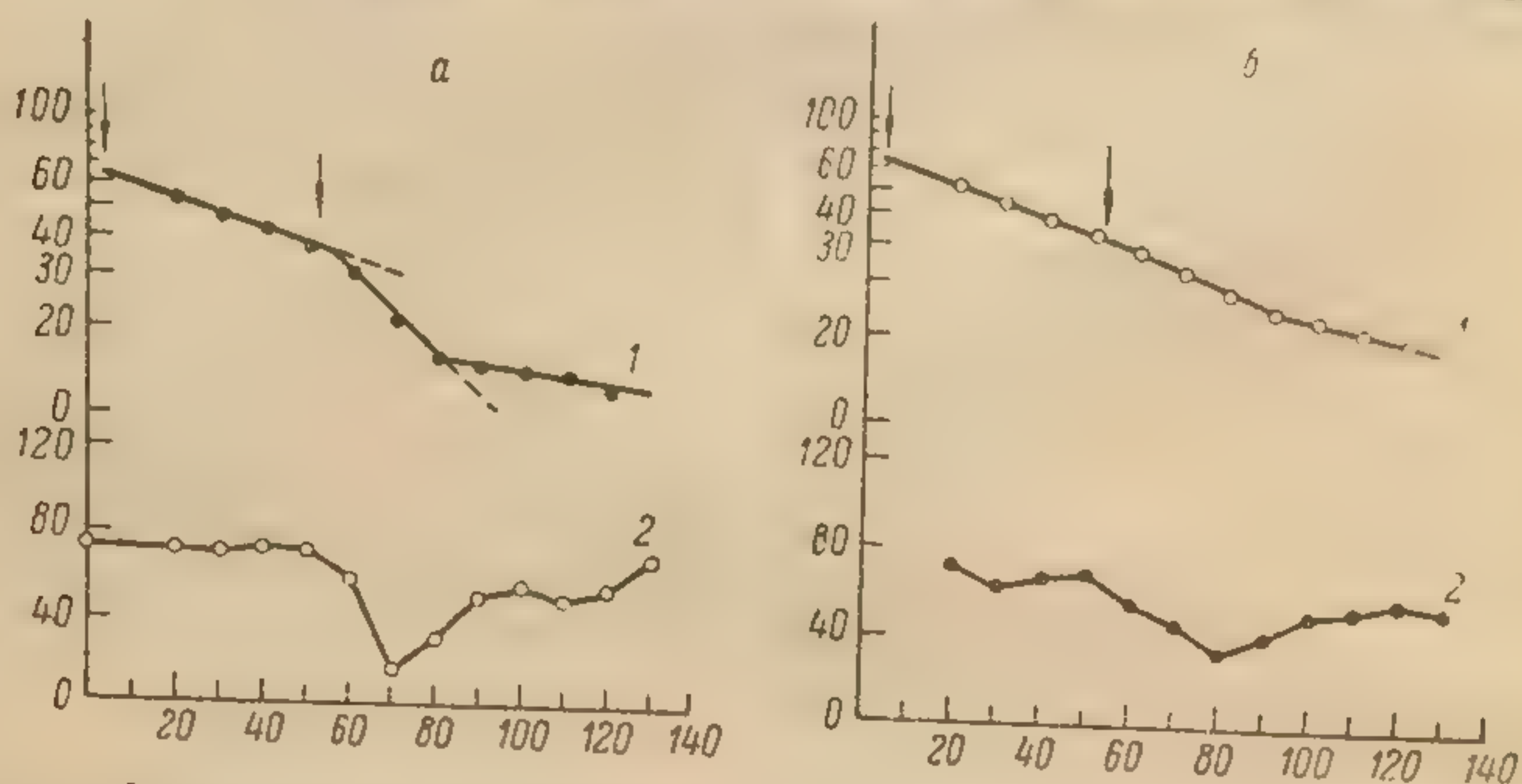


Рис. 18. Влияние инсулина (а) и толбутамида (б) на содержание ксилоры (1) и глюкозы (2) в крови у человека. (Frawley et al., 1959).

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — количество глюкозы и ксилоры (в мг%). Левая стрелка: внутривенное введение 20 г ксилоры, правая — внутривенное введение 78 ед. инсулина (для а) и 20 г толбутамида (для б).

соответствует различию в эффекте толбутамида и инсулина при внутривенном его введении (рис. 18). Авторы полагают, что инсулин при интрапортальном введении не только действует на клетки печени, но и связывается ими. Поэтому действие на периферию выражено мало. Подобным же образом влияет и эндогенный инсулин, выделяемый при приеме АДС-препаратов. Если вводить их животным, лишенным печени, то можно убедиться, что они оказывают действие на периферические ткани.

Таким образом, на основании различий в действии экзогенного инсулина, введенного внутривенно, и АДС-препаратов нельзя заключить, что влияние последних не основано на стимуляции секреции инсулина.

Не может служить доводом против такого объяснения и тот факт, что далеко не все авторы находили увеличение инсулиновой активности плазмы после введения АДС-препаратов. Одни авторы обнаружили возрастание инсулиновой активности (Holt et Holt, 1957; Goetz a. Egdahl, 1958; Pfeiffer et al., 1959), другие



пришли к отрицательным выводам (Renold et al., 1957; Weaver et al., 1958). Положительные данные, однако, имеют большее значение, чем отрицательные. Последние можно объяснить тем, что постепенно выделяемый инсулин фиксируется печенью или другими тканями и поэтому не может быть обнаружен в плазме крови.

Труднее объяснить различное влияние инсулина и АДС-препаратов у животных, у которых удалены надпочечники или гипофиз. Как мы видели в предыдущей главе, адреналэктомированные животные более чувствительны к инсулину, чем интактные, а гипофизэктомированные чувствительны в еще большей степени. При введении АДС-препаратов дело обстоит наоборот. Животные, у которых удалены надпочечники, реагируют в большей степени, чем те, у которых удален гипофиз (Houssay et al., 1957). Все же, быть может, и эти различия могут быть объяснены в пределах гипотезы, объясняющей гипогликемический эффект АДС-препаратов стимуляцией секреции инсулина. Ведь и в данном случае следует учитывать, что преимущественным местом приложения эндогенного инсулина является печень.

Ряд фактов говорит, однако, что рассматриваемая гипотеза должна быть дополнена другим допущением: инсулин не только усиливает деятельность  $\beta$ -клеток, но он каким-то образом способствует действию самого инсулина. Если вводить животным, у которых удалена поджелудочная железа, АДС-препараты, то сами по себе они не действуют. Если же перед этим ввести небольшую дозу инсулина, которая сама по себе также не вызывает гипогликемию, и на этом фоне ввести какой-нибудь АДС-препарат, то окажется, что он вызовет отчетливое понижение содержания сахара в крови. Это было показано рядом авторов в опытах на собаках (Kurtz et al., 1959; Sirek a. Sirek, 1956; Campbell a. Lazidins, 1956; Rickets et al., 1957; Houssay et al., 1957; Генес, 1958). В качестве иллюстрации могут быть приведены два рисунка из работы Хуссея (рис. 19). Аналогичная картина наблюдается и на людях. Больные, которые не реагируют на определенную дозу инсулина, начинают отвечать на нее гипогликемией, если она дается вместе с АДС-препаратом, который был ранее неэффективен (Mirsky a. Diengott, 1957; Haller u. Strauzenberg, 1959). Как объяснить потенцирующее действие АДС-препаратов?

Одни авторы объясняют это тем, что эти препараты каким-то образом видоизменяют сам гормон, возможно, путем образования какого-то комплекса, который и оказывает более резкое гипогликемическое действие (Creutzfeld et al., 1957; Haller u. Strauzenberg, 1959; Перелыгина, 1959). Другие авторы полагают, что АДС-препараты действуют на печень, возможно, на соответствующие ферменты, и этим путем облегчают действие инсулина (Resant



а. Fischer, 1957; Rickets et al., 1957). Третьи объясняют этот эффект угнетением инсулиназы (Mirsky a. Diengott, 1957; Лейтес и Смирнов, 1959). Существуют и более сложные объяснения.

Исключает ли гипотеза потенцирующего действия АДС-препаратов первоначальное объяснение их гипогликемического эффекта стимуляцией секреции инсулина? На этот вопрос следует ответить отрицательно. В пользу такой стимуляции имеются до-

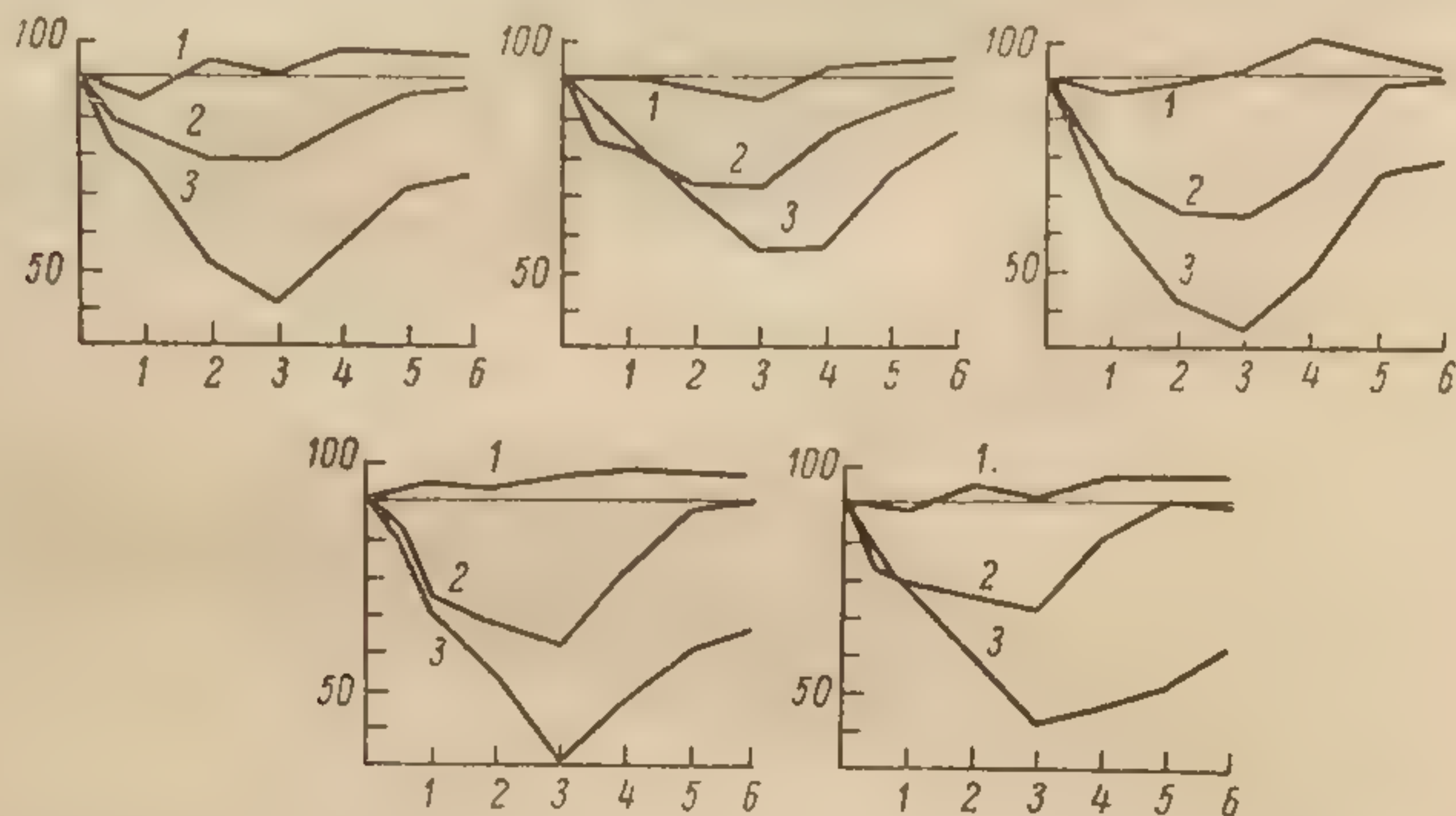


Рис. 19. Влияние карбутаида и инсулина на содержание сахара в крови у пяти панкреатомированных собак (Houssay et al., 1959).

По оси абсцисс — время (в час.); по оси ординат — содержание сахара (в мг%). 1 — внутривенное введение 200 мг/кг карбутаида; 2 — внутривенное введение инсулина в течение 3 час. со скоростью 0.04 ед./кг/час; 3 — введение карбутаида через 30 мин. после начала введения инсулина.

статочно веские данные как физиологического, так и морфологического порядка. Более правильно считать, что предположение об усиливающем действии АДС-препаратов на циркулирующий инсулин лишь расширяет первоначальную гипотезу. Оно лучше объясняет действие АДС-препаратов при некоторых условиях. В особенности это относится к случаям их длительного применения, когда инсулярный аппарат, по-видимому, менее живо реагирует на их введение.

Таким образом, мы можем заключить, что влияние АДС-препаратов основано на стимуляции ими  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и на усилении ими каким-то образом действия инсулина.

Мы не имеем возможности останавливаться на различиях в действии рассматриваемых веществ, а тем более на их клиническом применении. Этим вопросам посвящены многие работы (см.: Haller u. Strauzenberg, 1959).



Заканчивая обзор химических веществ, изменяющих содержание сахара в крови, нельзя не упомянуть о флоридзине — гликозиде из корней яблони. Влияние его обусловлено действием на почки, где он накапливается в особенно большой концентрации. Флоридзин тормозит фосфорилирование глюкозы в почечных канальцах, и обратное всасывание ее становится невозможным. Поэтому она выделяется с мочой. Пока в печени имеется достаточный запас гликогена и организм способен благодаря гликогеногенезу восполнять его, потеря глюкозы компенсируется, уровень гликемии остается нормальным. Однако при большой дозе флоридзина или длительном введении его животным может наступить гипогликемия. Флоридзин используется лишь в экспериментальных целях.

### Гипертермия

Из физических агентов наибольшего внимания заслуживают термические. Однако влияние пониженной и повышенной температуры воздуха на организм является настолько сложным, что описание его потребовало бы привлечения материала, выходящего за пределы нашей темы. Несомненно, терморегуляция и регуляция углеводного обмена между собой тесно связаны. Об этой связи было упомянуто в главе V, где приводились наши данные об изменениях в содержании сахара в крови при тепловом уколе. Об этой же связи говорят и опыты Е. Гейгера (E. Geiger, 1927).

Охлаждение и перегревание организма вызывают сложные сдвиги в деятельности нервной системы и желез внутренней секреции, которые не могут не отразиться на регуляции содержания сахара в крови. Известно, например, что при охлаждении организма усиливается функция щитовидной железы и надпочечников. Уже этого одного достаточно, чтобы регуляция углеводного обмена протекала иначе, чем при нормальной окружающей температуре. Действительно, в условиях охлаждения организм иначе реагирует на введенные извне адреналин и инсулин (Tyler, 1939). Особенно сложные изменения вызывает длительное воздействие пониженной температуры, когда организму приходится приспосабливаться к ней. Достаточно упомянуть о зимней спячке, во время которой обмен веществ протекает совсем на другом, пониженном уровне по сравнению с нормой (Калабухов, 1936). Во всех подобных случаях мы имеем дело с координированной перестройкой деятельности различных звеньев нервно-эндокринного аппарата, регулирующего обмен веществ вообще и в частности углеводный обмен (примеры такой сложной перестройки приведены нами в главе VII).

При описании влияния физических агентов мы ограничимся только влиянием гипертермии. На основании целого ряда данных мы можем заключить, что гипертермия приводит к усиленной



деятельности инкреторного аппарата поджелудочной железы. Так, Ла Барр и Слос (La Barre et Slosse, 1935) при помощи метода перекрестного кровообращения показали, что гипертермия, вызванная введением вакцины, приводит к усиленной секреции инсулина. Среди процедур, применяемых при лечении диабета, не раз испытывалась общая диатермия. Бордые (Bordier, 1925) показал, что она уменьшает выделение сахара с мочой при гликозурии алиментарного происхождения и при диабете. В дальнейшем были опубликованы и другие работы, в которых описываются результаты применения общей диатермии при сахарном мочеизнурении (Rausch, 1932; Schliepake u. Weissenberg, 1932; Weissmann u. Weinmann, 1933). Нельзя сказать, что полученные результаты отличаются однородностью и четкостью. Это, однако, не удивительно, если принять во внимание, с одной стороны, разнообразие приемов, которыми вызывали общую гипертермию организма, а с другой — различное течение болезни, при которой применялось данное лечение. Естественно, что при общей диатермии очень трудно судить о физиологическом механизме тех изменений, которые наблюдаются у больных. В этом отношении больший интерес, на наш взгляд, представляет местная диатермия области поджелудочной железы. Изучение ее было предпринято нами в начале 30-х годов и состояло из нескольких серий опытов (Брудный и Лейбсон, 1938; Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1938).

В первой серии мы изучали влияние диатермии области поджелудочной железы на содержание сахара в крови у собак при нормальном уровне его. Во второй серии диатермия была испытана в условиях гипергликемии, вызванной кормлением собак сахаром. Мы исходили из того, что в этих условиях, с одной стороны, к инсулярному аппарату предъявляются повышенные требования, и диатермия может в большей степени способствовать его деятельности, с другой стороны, поступление добавочного инсулина в кровь должно в условиях гипергликемии сказаться более отчетливо. Третья серия опытов отличалась от второй тем, что диатермия применялась в виде курса и влияние ее изучалось также в последующие дни. Кроме опытов на животных, нами были проведены наблюдения на больных, страдающих диабетом.

Опыты первой серии показали, что диатермия области поджелудочной железы, примененная в условиях нормального содержания сахара в крови, сопровождается лишь незначительным и непостоянным понижением уровня гликемии.

Более определенные результаты были получены в опытах второй серии, где диатермия применялась в условиях алиментарной гипергликемии. Диатермия вызывала явное снижение кривых.

Подобные же результаты были получены в третьей серии опытов. В этой серии, как было указано выше, диатермия применя-

лась  
когда  
жена  
менее

лось.  
нения.  
Об  
от мо  
с диат



лась в виде курса (ежедневно, в течение 25 дней). В те дни, когда применялась диатермия, кривая гипергликемии была выражена менее резко, чем в контрольные дни (рис. 20). Никаких изменений в дни, следующие за применением диатермии, не наблюда-

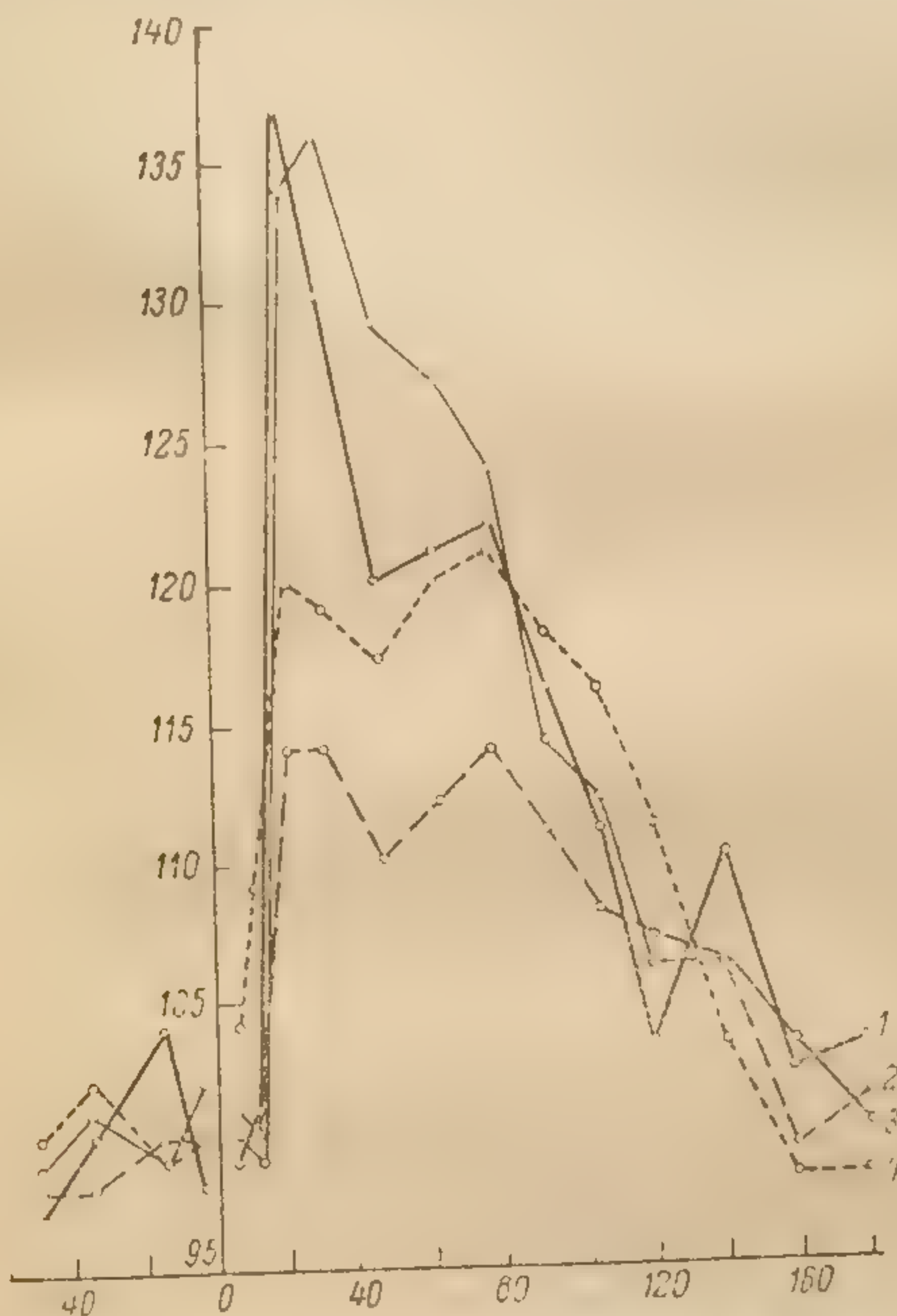


Рис. 20. Влияние диатермии области поджелудочной железы на алиментарную гипергликемию у собаки (средние данные). (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1938).

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — содержание сахара в крови (в мг%). 1, 3 — без диатермии; 2, 4 — с применением диатермии. Слева от 0 — до кормления, справа — после кормления сахаром.

лось. Действие ее, следовательно, ограничено временем ее применения.

Обращает на себя внимание также и то, что время, протекающее от момента кормления сахаром до начала подъема, в опытах с диатермией было больше, чем в контрольных экспериментах.



На основании всех приведенных данных мы пришли к выводу, что диатермия области поджелудочной железы усиливает выделение инсулина в кровь. Конечно, описываемое явление достаточно сложно. Однако наше объяснение описанных фактов представляется нам наиболее вероятным. После того как часть наших опытов была закончена, нам стало известно о нескольких работах, опубликованных за рубежом. Авторы этих работ пришли к тому же выводу, что и мы (La Barre et Lorthioir, 1933; Michez, 1937).

Помимо опытов на животных, нами проведены наблюдения и на диабетиках. Из четырех исследованных больных у трех наблюдалось отчетливое понижение содержания сахара в крови

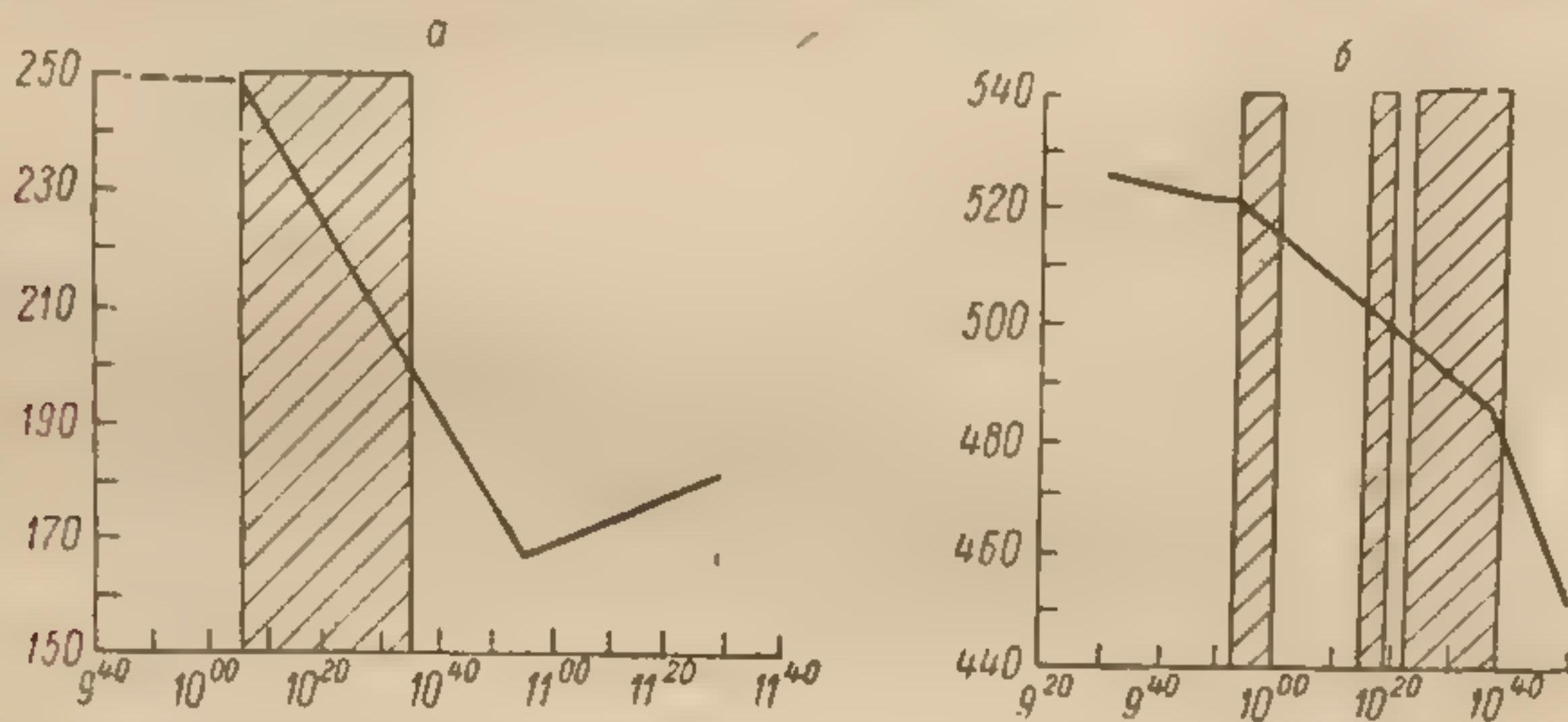


Рис. 21. Влияние диатермии области поджелудочной железы на содержание сахара в крови у диабетических больных.

*a, б — разные больные. По оси абсцисс — время дня; по оси ординат — количество сахара (в мг%). Столбики — время применения диатермии.*

в результате применения диатермии, причем у двух это понижение было выражено очень резко (рис. 21). Оно было примерно такого же порядка, как и при введении инсулина.

Таким образом, все приведенные данные, как наши, так и почерпнутые из литературы, дают основание считать, что местная диатермия области поджелудочной железы ведет к усилению секреции инсулина. Происходит ли это вследствие действительной стимуляции секреторной активности  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, или в кровь выделяется лишь накопленный ранее в клетках инсулин, мы сказать не можем.

Что же касается практического применения диатермии при диабете, то этот вопрос должен быть решен клиницистами. Он требует всестороннего подхода. Принимая во внимание ранимость инсулярного аппарата при диабете и необходимость щажения его, к применению диатермии в лечебных целях следует подходить с осторожностью. С другой стороны, антидиабетические сульфамид-



ные препараты также являются стимуляторами островков и в то же время находят широкое применение при лечении диабета. Возможно, что и диатермия поджелудочной железы (или прогревание ее каким-либо иным способом) могла бы найти свое место в арсенале средств при лечении сахарной болезни. Кроме того, гипертермия области поджелудочной железы может, как нам кажется, представить интерес с точки зрения диагностической. Понижение содержания сахара при ее применении могло бы служить показателем функциональной способности инсулярного аппарата. Повторяем, что вопрос о практическом применении этой физиотерапевтической процедуры должен быть решен клиницистами.

---



## Глава VII

### КООРДИНИРОВАННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЛИКЕМИЮ

В предыдущих главах мы познакомились с отдельными сторонами регуляции содержания сахара в крови. Мы убедились, что в центре этой регуляции находится печень; что только благодаря ее сахарообразовательной деятельности концентрация глюкозы в крови не падает, несмотря на то, что поступление сахара в кровь извне происходит лишь временами; оно не падает и тогда, когда потребление глюкозы тканями резко возрастает; что сама печеночная ткань обладает способностью реагировать изменением секреции глюкозы при изменении концентрации ее в крови. Мы убедились, далее, что и внепеченочные ткани, увеличивая использование глюкозы в случае гипергликемии, также способствуют поддержанию относительного постоянства гликемии; однако они играют в этом отношении значительно меньшую роль, чем печень. И, наконец, мы убедились в том, что регуляторная функция печени, а также потребление глюкозы внепеченочными тканями находится под действенным контролем нервной и эндокринной систем, и, таким образом, над автоматической регуляцией содержания сахара в крови у высших животных оказывается надстроенной весьма сложная — нейроэндокринная регуляция. Однако каким образом эти различные средства регуляции используются организмом, когда и как пускаются в ход нервные и гуморальные факторы, каким образом они между собой взаимодействуют, как они сопряжены с независимой от них автоматической регуляцией гликемии — все эти вопросы в предыдущих главах почти не были затронуты.

Характер регуляции в каждом отдельном случае, естественно, будет различен в зависимости от тех требований, которые к ней предъявляются конкретными обстоятельствами. Наиболее целесообразно поэтому рассмотреть, как организм обеспечивает постоянство гликемии в тех или иных условиях действительности.

Координи  
Регуля  
Обрат  
извне из  
количест  
Хотя в о  
и тем ж  
ждения,  
различны  
торные р  
Как  
в кровян  
По-ви  
избытка  
первых  
обнаруж  
в первые  
степени  
концентр  
значение  
Тримбл  
большого  
устремля  
строение  
козы. Ко  
о которо  
лении и  
и другие  
химичес  
частично  
вновь во  
процесс  
Этот  
дальней  
сотрудн  
содержа  
венного  
показал  
после в  
ной вер  
первых  
глюкозы  
лиграм



## Регуляция гликемии в условиях избыточного поступления сахара в организм

Обратимся прежде всего к случаям, когда в кровь поступает извне избыток сахара. Это происходит при введении больших количеств его *per os*, а также при внутривенном его введении. Хотя в обоих случаях организм сталкивается, в общем, с одним и тем же явлением — с гипергликемией экзогенного происхождения, все же условия поступления глюкозы в обоих случаях различны, и несколько отличными являются поэтому и те регуляторные реакции, которыми организм на него отвечает.

Как же реагирует организм на введение непосредственно в кровяное русло большого количества глюкозы?

По-видимому, первой реакцией на это введение является переход избытка сахара из крови в ткани. Уже Бразоль (1884), один из первых исследовавший судьбу введенного внутривенно сахара, обнаружил, что большая часть его исчезает из кровяного русла в первые 2 мин. Переход сахара в ткани совершается до некоторой степени согласно простым законам диффузии, вследствие разности концентрации глюкозы в тканях и в крови. Чрезвычайно важное значение имеет при этом структура тканей. Как показали Фолли, Тримбл и Ньюмен (Folin et al., 1927), при внутривенном введении большого количества глюкозы главная ее масса в первые моменты устремляется в подкожную клетчатку. Очевидно, губчатое ее строение особенно приспособлено для такого «впитывания» глюкозы. Конечно, и другие ткани, даже оставляя в стороне печень, о которой пойдет речь особо, участвуют в той или иной мере в удалении избытка глюкозы из крови. Прежде чем печень, мышцы и другие органы смогут удалить из крови избыток глюкозы путем химической переработки ее, она наводит подкожную клетчатку, частично и другие виды соединительной ткани, откуда постепенно вновь возвращается в кровь, по мере вовлечения в регуляторный процесс более сложных физиологических механизмов.

Этот процесс захвата глюкозы тканями, без какого бы то ни было дальнейшего использования ее, был подробно изучен Сула и его сотрудниками (Soula, 1933; Bastien et al., 1933). Авторы изучали содержание сахара в артериальной и венозной крови после внутривенного введения глюкозы (1 г на 1 кг веса). Эти исследования показали, что содержание сахара в крови бедренной артерии сразу после введения глюкозы оказывается выше, чем в крови одноименной вены; эти соотношения сохраняются в течение примерно первых 45 мин., затем соотношения меняются — концентрация глюкозы в крови бедренной вены оказывается на несколько миллиграмм-процентов выше, чем в крови соответствующей артерии.



Очевидно, с этого момента глюкоза, накопившаяся в тканях, начинает поступать обратно в кровяное русло для того, чтобы подвергнуться химическому распаду или превратиться в гликоген печени и мышц; часть глюкозы, по-видимому, откладывается в виде гликогена в самой подкожной клетчатке (Eger, 1942).

Вместе с тем вступают в действие и более сложные физиологические механизмы. В числе их прежде всего следует назвать так называемый гомеостатический механизм печени.

Мы уже указывали выше, что интенсивность выделения глюкозы печеночными клетками в большой мере определяется концентрацией ее в окружающей среде (Брейтбург и Мирер, 1940; Soskin et al., 1939). Естественно, что это свойство печеночных клеток должно играть немаловажную роль в деле обеспечения постоянства гликемии в живом организме. И это нашло фактическое подтверждение в опытах Лондона и его сотрудников (Кочнева, 1928; Лондон, 1935a), Черри и Крэндаля (Cherry a. Crandall, 1937), С. Г. Генеса (1941) и др. Указанные авторы, используя метод ангиостомии, определяли содержание сахара в крови, притекающей к печени и оттекающей от нее. При всяком снижении концентрации глюкозы в притекающей крови процент ее в оттекающей увеличивается; при всяком повышении наблюдалась обратная картина. Более точные данные получены Соскиным и соавторами (Soskin et al., 1938), которые наряду с таким определением измеряли еще и скорость кровотока. Это дало им возможность учесть то количество глюкозы, которое выделяется печенью при той или иной концентрации ее в крови. Гомеостатическая функция печени в этих опытах выступила особенно отчетливо. Приостановка секреции глюкозы печенью в условиях введения в кровь большого количества ее извне была также продемонстрирована на людях (Bondy et al., 1949).

То, что при введении глюкозы в кровь происходит задержка в выделении ее печенью, было показано и при помощи совершенно иной методики. Сирл и Чайкофф (Searle a. Chaikoff, 1952) воспользовались для решения этого вопроса методикой однократного введения небольшого количества радиоактивной глюкозы. По этой методике определяется специфическая активность глюкозы в крови в различные промежутки времени после введения. Эта специфическая активность постепенно падает, так как к глюкозе, растворенной в плазме и непосредственно сообщаемой с ней тканевой жидкости, прибавляется все время немеченая глюкоза, выделяемая печенью. Если же на фоне падающей специфической активности ввести в кровь значительные количества обычной глюкозы, то наступает момент, когда специфическая активность образует плато. Это толкуется авторами как свидетельство того, что в результате внутривенного введения глюкозы приостанавливается



секреция ее печенью. К аналогичному выводу пришли и Рейхард с соавторами (Reichard et al., 1958). Следует, однако, иметь в виду, что против такого толкования данных, полученных этой методикой, выдвинуты серьезные возражения (Steele et al., 1959).

Хотя гомеостатическая функция печени может осуществляться совершенно независимо от каких-либо нервных влияний, это, конечно, не значит, что она не подвержена регулирующему влиянию со стороны нервной системы. Наоборот, опыты показывают, что функциональная способность печени, ее установка на определенную концентрацию глюкозы в крови находится под нервным контролем. Денервированная печень реагирует иначе, чем нормальная, на повышение уровня гликемии при введении глюкозы в кровь или per os (Медведева, 1936; Ильин, 1938; Генес, 1945). Способность печени к гликогенолизу снижается (Даудова, 1956). Хотя характер изменений, которые вносит в гомеостатическую функцию печени ее денервация, не вполне ясен, несомненно, что печень, как и другие органы, способные к автоматической деятельности, находится в отношении своей гомеостатической функции под контролем нервной системы.

Наряду с непосредственным воздействием нервная система контролирует рассматриваемую функцию печени и гуморальным путем.

Мы уже знаем из предыдущей главы, что инсулин заметно снижает ту пороговую концентрацию, при которой печень прекращает выделять глюкозу, и что в условиях полного лишения инсулина печень продолжает ее выделять, несмотря на повышение концентрации сахара в крови. Другие гормоны также влияют на этот гомеостатический механизм печени.

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что в ответ на гипергликемию организм реагирует усиленной секрецией инсулина.

Уже Л. В. Соболев (1902), на основании гистологической картины поджелудочной железы, высказал предположение об усиленной секреторной деятельности островков Лангерганса в условиях избыточного кормления углеводами. Это было подтверждено рядом авторов (Weichselbaum, 1910, и др.).

На значение уровня гликемии как регулятора секреции инсулина с определенностью указывал в своей статье, посвященной диабету, русский клиницист Ф. Н. Гейслер (1907). В этой статье он дает стройную теорию саморегуляции содержания сахара в крови.

Однако доказательство усиленного выделения инсулина в условиях гипергликемии могло быть приведено лишь после того, как были разработаны методы количественной оценки инкреторной деятельности поджелудочной железы. Наиболее об-



стоятельно этот вопрос изучен Ла Барром и его сотрудниками (La Barre, 1933, 1937). Для суждения о количестве выделяющегося инсулина французские авторы устанавливали анастомоз между панкреатической веной одной собаки и яремной — другой, у которой предварительно была удалена поджелудочная железа. По сдвигам сахара в крови собаки-реципиента (Б) они смогли заключить о секреции инсулина собакой-донором (А). Если собаке А вводить глюкозу, то у собаки Б наблюдается падение содержания сахара в крови. Аналогичные опыты были позднее поставлены Фоа и сотрудниками (Foa et al., 1952) с тем же результатом.

Факт усиленной секреции инсулина в условиях гипергликемии был подтвержден и другими авторами, непосредственно определявшими инсулиновую активность плазмы животных и человека до и после введения им глюкозы. Первоначально эта активность определялась довольно грубо: кровь человека вводилась под кожу белым мышам; по падению уровня гликемии у них судили о содержании инсулина в крови, взятой от испытуемого (Барбас и Шулутко, 1935). Как оказалось, кровь нормального человека, принявшего 50 г сахара, отчетливо снижает уровень гликемии у мышей. Кровь диабетиков такого снижения не вызывает. Аналогичные результаты были получены при работе с крысами, что давало возможность исследовать содержание сахара в крови повторно у одного и того же животного и тем повысить точность методики (Щупак, 1939). Е. С. Лондон и Н. П. Кочнева (1938) констатировали увеличение содержания инсулина в крови панкреатодуоденальной вены собак после кормления их сахаром. Для обнаружения инсулина они пользовались методикой М. И. Барбаса и И. Б. Шулутко.

В последние годы приведенные факты были подтверждены более совершенной методикой. Борнштейн (Bornstein, 1950) пользовался для обнаружения инсулина диабетическими крысами с удаленными надпочечниками и гипофизом. Такие крысы чрезвычайно чувствительны к гормону. Через  $2\frac{1}{2}$  часа после принятия глюкозы плазма крови человека содержала заметно больше инсулина, чем до приема углевода. То же самое нашли Валланс-Оуэн и Хэрлок (Vallance-Owen and Hurlock, 1954), определявшие инсулин в плазме человека через час после принятия им глюкозы и пользовавшиеся для оценки инсулиновой активности плазмы методом изолированной диафрагмы крысы. Важное значение имеет время после введения глюкозы, через которое берется кровь. Кандела и соавторы наблюдали увеличение инсулиновой активности плазмы собаки через 5 мин. после внутривенного введения глюкозы, нормализацию ее через 10 и новый подъем через 15 мин. Авторы заключили, что уменьшение инсулина в плазме объясняется фиксацией его в это время тканями (Candela et al.,

1955). За  
шего посл  
(Whitney  
инсулино  
ного введ  
совпадает  
Падение  
авторы та  
В пользу  
извлечени  
сильнее п  
крыс.  
Таким  
Лангерган  
сулин.  
Но как  
ции гормо  
через нер  
средствен  
через нерв  
передается  
О том,  
блуждающ  
де Коралл  
раздражен  
чили С. А  
кроме того  
дражения  
et Vesselov  
сахара в к  
В полн  
герганса г  
что после  
ная введе  
в контрол  
и Эрнст  
1930). При  
ментарной  
ную только  
блуждающ  
Кларк  
блуждающ  
руют секре  
является п  
блуждающ



1955). Зависимость инсулиновой активности от времени, прошедшего после введения глюкозы, подтвердили также Уитней и Юнг (Whitney a. Young, 1957). В их опытах, поставленных на крысах, инсулиновая активность плазмы в первый час после внутривенного введения глюкозы падает, а затем повышается. Повышение совпадает с моментом возвращения уровня гликемии к норме. Падение инсулиновой активности плазмы в течение первого часа авторы также объясняют усиленной фиксацией гормона тканями. В пользу такого толкования говорит тот факт, что диафрагма, извлеченная у крыс, получавших сахар в этот отрезок времени, сильнее поглощает глюкозу, чем диафрагма, взятая от голодных крыс.

Таким образом, можно считать доказанным, что островки Лангерганса в ответ на гипергликемию усиленно выделяют инсулин.

Но каков физиологический механизм этой увеличенной секреции гормона? Влияет ли повышенная концентрация глюкозы через нервную систему или она оказывает свое действие непосредственно на инсулярную ткань? Если гипергликемия влияет через нервную систему, то каковы же пути, по которым это влияние передается инсулярному аппарату?

О том, что деятельность инсулярного аппарата регулируется блуждающими нервами, свидетельствует целый ряд фактов. Еще де Коралл (de Corral, 1918) сообщал о гипогликемии, вызванной раздражением блуждающих нервов. Такой же результат получили С. А. Щербаков и соавторы (1932). Они констатировали, кроме того, ряд цитологических изменений в островках после раздражения блуждающих нервов. Ла Барр и Веселовский (La Barre et Vesselowsky, 1933) также наблюдали понижение содержания сахара в крови после раздражения этих нервов.

В пользу иннервации блуждающими нервами островков Лангерганса говорят и другие факты. Дебуа (Debois, 1930) показал, что после перерезки блуждающего нерва гипергликемия, вызванная введением глюкозы, носит более затяжной характер, чем в контрольных опытах. К аналогичному выводу пришли Хэт и Эрнould в результате опытов на собаках (Hoet a. Ernould, 1930). При поражении корешков n. vagi у человека кривая алиментарной гипергликемии весьма напоминает кривую, полученную только что упомянутыми авторами у собаки с перерезанными блуждающими нервами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1957).

Кларк (Clark, 1931) на основании своих опытов с перерезкой блуждающих нервов пришел к заключению, что они не стимулируют секрецию инсулина, а тормозят ее, причем это торможение является постоянным, тоническим и осуществляется не обоими блуждающими нервами, а только правым. Такое постоянное тор-



можение секреции инсулина предохраняет, по его мнению, организм от гипогликемии. Все же и он не отрицает наличия в блуждающих нервах волокон, стимулирующих выделение инсулина.

Хуссей, Люис и Фоглия (Houssay et al., 1929a) не нашли особой разницы в кривых гипергликемии в ответ на введение глюкозы собакам нормальным и с перерезанными блуждающими нервами. Небольшие различия, которые удастся уловить, они объясняют некоторым тормозящим действием блуждающих нервов на секрецию инсулина.

Эчевери (Etcheverry, 1937b, 1937b), на основании опытов с введением глюкозы и инсулина в кровь, заключил, что и в том, и в другом случае возвращение содержания сахара в крови к норме у собак с перерезанными блуждающими нервами и полностью денервированной железой несколько запаздывает по сравнению с контрольными животными. Автор полагает, что деятельность островков Лангерганса стимулируется гуморальным путем, но блуждающие нервы оказывают на эту деятельность корригирующее влияние, усиливая секрецию инсулина в случае гипергликемии и ослабляя в случае гипогликемии.

Наконец, М. Б. Тетяева, Г. Г. Русишвили и Ц. Л. Янковская (1956) наблюдали некоторое повышение уровня гликемии у собак после перерезки обоих блуждающих нервов. Авторы склонны толковать этот факт как результат выпадения стимулирующего влияния блуждающих нервов на островки Лангерганса.

Чем объяснить противоречивые результаты, полученные названными авторами? Очевидно, перерезка блуждающих нервов вносит настолько сложные изменения в регуляцию гликемии, что нельзя все последствия сводить к нарушению секреции инсулина.

Нельзя согласиться также с темп авторами, которые выражают сомнение в иннервации блуждающими нервами островков Лангерганса на том основании, что систематическое введение пилокарпина приводит не к снижению кривых алиментарной гипергликемии, а к их повышению, а также к повышению чувствительности к адреналину (Л. С. Брейтбург, 1937; А. М. Брейтбург и Л. С. Брейтбург, 1937). Такие результаты могут быть объяснены и иными причинами, например истощением инсулярного аппарата, мобилизацией контринсулярных механизмов. Ведь к аналогичному изменению кривой алиментарной гипергликемии приводит и систематическое введение инсулина (Беляев, 1947).

В пользу стимуляции блуждающими нервами (одним или обоими) секреции инсулина говорит так много фактов, что для отказа от такого представления оснований нет.

Каковы  
мара в кро  
блуждающих  
ответа на  
собаки че  
анастомоз  
рой собак  
исненный со  
торные цен  
нервам к  
такие глю  
optici. Бо  
По-видимо  
и удаляти  
результат  
ниями о з  
кемии (Zu  
Опыты  
бы по по  
ческое зам  
лись не  
синуса. М  
Ла Барра  
мененной  
первых  
Ла Барр  
с денерви  
нервацию  
ключил, ч  
ностью по  
Он содер  
физиолог  
основани  
к измене  
отрицать  
ров. И де  
которые  
об опыта  
терию в  
содержан  
При пер  
далось о  
фузии ж  
рот, пов  
и другой



Каковы же доказательства, что повышенное содержание сахара в крови воздействует на нервные центры, посылающие по блуждающим нервам импульсы к инсулярному аппарату? Для ответа на этот вопрос Цунц и Ла Барр пропускали кровь одной собаки через голову другой, пользуясь югулярно-каротидным анастомозом. Если первой собаке вводить в кровь сахар, то у второй собаки уровень гликемии снижается. Следовательно, измененный состав крови раздражает какие-то высшие глюкорегуляторные центры и последние посылают импульсы по блуждающим нервам к островкам Лангерганса. Авторы полагают также, что такие глюкорегуляторные центры расположены в области *thalamus optici*. Более точной локализации авторам выяснить не удалось. По-видимому, в область, которую они сохраняли в одних опытах и удаляли в других, входит и *hypothalamus*. В таком случае результаты опытов хорошо гармонируют с нашими представлениями о значении подбугровой области мозга для регуляции гликемии (Zunz et la Barre, 1927).

Опыты Цунца и Ла Барра были бы весьма убедительны, если бы по поводу их нельзя было высказать одно серьезное критическое замечание. В их опытах кровью собаки-донора раздражались не только нервные центры, но и рецепторы каротидного синуса. Можно было бы поэтому считать, что опыты Цунца и Ла Барра в такой же мере доказывают раздражение кровью с измененной концентрацией сахара синусных рецепторов, как и нервных центров. Для того чтобы устранить это возражение, Ла Барр (La Barre, 1930) поставил аналогичные опыты на собаках с денервированными каротидными синусами. Несмотря на денервацию, результат получился тот же. Из этих опытов автор заключил, что область каротидных синусов не обладает чувствительностью по отношению к сахару. С таким выводом согласиться нельзя. Он содержит ту логическую ошибку, которая не раз приводила физиологов к неверным заключениям. Опыты Ла Барра дают лишь основание признать, что центры головного мозга чувствительны к изменению концентрации глюкозы в крови, но не дают права отрицать такую чувствительность со стороны синусных рецепторов. И действительно, в последующие годы опубликованы данные, которые свидетельствуют о такой чувствительности. Речь идет об опытах В. А. Тычинина (1952). Автор пропускал через сонную артерию в области каротидного синуса рингер-локковский раствор, содержащий глюкозу в различной концентрации: 100, 500 и 40 мг%. При перфузии синуса «гипергликемическим» раствором наблюдалось отчетливое падение содержания сахара в крови; при перфузии же гипогликемическим раствором это содержание, наоборот, повышалось. Выключение синуса новокаином снимало и тот, и другой эффект. Можно считать наиболее вероятным, что эффек-



торным механизмом, снижающим содержание сахара в крови в условиях перфузии синуса гипергликемическим раствором, является вагоинсулярный аппарат. Таким образом, наряду со стимуляцией вагоинсулярного аппарата путем непосредственного раздражения нервных центров измененным составом крови существует, по-видимому, другой — рефлекторный механизм. О том, какой из этих двух способов стимуляции играет доминирующую роль в нормальных физиологических условиях и в какой мере они дополняют друг друга, можно в настоящее время высказывать лишь общие соображения; для решения же вопроса требуются специальные опыты.

Наряду с работами, доказывающими усиление деятельности островков Лангерганса в условиях гипергликемии под влиянием нервных импульсов, существуют данные о непосредственном влиянии повышенной концентрации глюкозы в крови на секреторную деятельность островков.

Так, Бантинг и Гэрис (Banting a. Gairns, 1924) показали, что при пересадке хвостовой части поджелудочной железы под кожу живота уровень сахара в крови остается нормальным. Гипергликемия, вызванная введением сахара, также носит нормальный характер. Если пересаженную часть железы лишить нервных связей, на характере гипергликемии это не отражается. Следовательно, заключают авторы, железа способна выделять инсулин, несмотря на полное отсутствие нервной связи. Этого рода опыты, однако, не доказывают с непреложностью, что железа выделяет различное количество инсулина при различной концентрации сахара в крови, но лишь делает такую зависимость вероятной.

Более убедительными являются опыты Гайэ и Гилльом (Gayet et Guillaume, 1927). Эти авторы пересаживали поджелудочную железу, взятую от другой собаки, под кожу шеи, включая ее кровоснабжение в систему сонной артерии и яремной вены. Если пересадить железу нормальному животному, то содержание сахара в крови не падает, несмотря на то, что работают одновременно две железы. Если же пересадить поджелудочную железу диабетическому животному, то сразу же, как только железа приживляется, наступает падение уровня гликемии до нормы. Авторы заключают из этих опытов, что в условиях гипергликемии железа выделяет инсулина столько, сколько необходимо для снижения концентрации глюкозы в крови до нормального уровня. В тех случаях, когда железа пересаживается животному, у которого функционирует своя собственная панкреатическая железа и уровень гликемии у которых нормален, пересаженная железа уменьшает секрецию инсулина; концентрация глюкозы в крови не падает. Аналогичные выводы делают из своих опытов Хуссей,



Льюис и Фоглия (Houssay et al., 1929a, 1929b), которые одному животному пересаживали 4 железы — 2 на шею и 2 на бедра.

Конечно, ни опыты Гайо и Гилльома, ни опыты аргентинских ученых нельзя рассматривать как бесспорное доказательство меняющейся секреции инсулина пересаженными железами в зависимости от уровня гликемии. Мы можем представить себе, что эти железы выделяют все время одинаковое количество инсулина, но организм пускает в ход приспособления, оберегающие его от гипогликемии, в частности, выключает деятельность своей собственной панкреатической железы, не лишенной иннервации. Труднее организму было бы противодействовать влиянию четырех добавочных желез, если бы все четыре железы работали на полную мощность, но и такая возможность целиком не исключена.

Весьма веский довод в пользу способности панкреатической железы реагировать на гипергликемию увеличением секреции инсулина независимо от первых влияний выдвинули Графе и Майталер (Grafe u. Maythaler, 1927, 1928) и Козака (Kosaka, 1933). Эти авторы показали, что степень гипергликемии зависит от того, в какой сосуд вводить глюкозу. Если вводить ее в art. pancreatico — duodenalis, повышение уровня гликемии оказывается меньшим, чем если вводить ее в бедренную артерию или в вену. Очевидно, глюкоза возбуждает деятельность инсулярной ткани непосредственно, а не через первые центры, ибо в последнем случае различие в эффекте было бы непонятно.

О том же самом говорят и опыты Брауна и соавторов (Brown, Dohan et al., 1952). Пользуясь специальным аппаратом, они длительное время (до 18 дней) пропускали раствор, содержащий 5—17% глюкозы, через часть поджелудочной железы. Это вызывало у собаки явную гипогликемию. Правда, против приведенных опытов может быть выдвинуто возражение: здесь не исключена возможность рефлекса со стороны интероцепторов, которые, по-видимому, содержатся в ткани поджелудочной железы. Во всяком случае в пользу наличия таких интероцепторов, чувствительных к глюкозе, высказывается Е. П. Сперанская (1959б).

Наиболее убедительным аргументом в пользу автоматической регуляции секреции инсулина изменяющимся уровнем гликемии являются опыты Андерсона и Лонга, проводившиеся на изолированной поджелудочной железе крыс (Anderson a. Long, 1948). В качестве пробы на инсулин служили белые крысы, у которых предварительно был удален мозговой слой надпочечников, гипофиз и поджелудочная железа. Оперированные таким образом крысы чрезвычайно чувствительны к инсулину. Они реагируют падением уровня гликемии при введении им доз в 0.000125 межд. ед. инсулина. Если пропускать через изолированную поджелудочную железу крыс раствор с нормальным или уменьшенным содержанием



глюкозы (72—74 мг%), то железа вовсе не выделяет инсулина — введение перфузата испытуемым крысам ведет не к понижению, а к повышению уровня гликемии. Но если пропускать через препарат поджелудочной железы кровь с увеличенной концентрацией глюкозы (140—560 мг%), то в перфузате появится инсулин — испытуемые крысы отвечают на введение перфузата отчетливой гипогликемией. Железы, взятые у крыс, которым был предварительно введен аллоксан, не выделяют инсулина даже при пропускании гипергликемической крови. Экстракт передней доли гипофиза подавляет реакцию островков Лангерганса на гипергликемию.

Из этих опытов следует, что сами клеточные элементы поджелудочной железы чувствительны к гипергликемии, что повышенная концентрация глюкозы в крови является для них естественным раздражителем. Несколько неожиданным, правда, является полное отсутствие секреции инсулина в условиях нормального содержания сахара в крови. Бросается также в глаза, что только очень высокие концентрации глюкозы являются для этой секреции достаточно мощным стимулом. Такая же высокая концентрация глюкозы применялась и в опытах с перфузией участка поджелудочной железы *in situ* в опытах Брауна и соавторов (см. выше).

Весьма вероятно, что в физиологических условиях преобладающую роль в стимуляции инкреторного аппарата поджелудочной железы в условиях гипергликемии играет нервная система. Однако и сами клеточные элементы поджелудочной железы чувствительны к глюкозе и способны реагировать на изменение ее концентрации. Эта способность может быть обнаружена в искусственных условиях эксперимента. Возникает интересный вопрос: не является ли автоматическая стимуляция островковых клеток глюкозой более древней формой регуляции их деятельности, которая в дальнейшем ходе эволюции оказалась подчиненной нервной системе? При нарушении нормальных отношений выступает на сцену более ранняя в эволюционном отношении форма регуляции. В таком случае мы бы имели еще один пример концепции, развиваемой Л. А. Орбели (1942). Для решения этого вопроса требуются, конечно, специальные опыты.

Каков бы ни был механизм стимуляции инсулярного аппарата в условиях гипергликемии, напряженная деятельность его может привести к тяжелым функциональным нарушениям и морфологическим изменениям клеток, вплоть до развития хронической гипергликемии и диабета. Это было показано целым рядом авторов (Dohan a. Luckens, 1948; Haist, 1949; Brown, Dohan et al., 1952). Вот почему при уже развившемся диабете, когда островковый аппарат и без того поврежден, необходимо щадить его от дальней-



шей нагрузки и нормализовать по возможности содержание сахара в крови. К этому стремится в настоящее время большинство клиницистов (Баранов, 1955, и др.). Это не противоречит высказанному выше взгляду, что сама гипергликемия является, по видимому, приспособлением организма, компенсирующим недостаточное поглощение глюкозы тканями в отсутствие инсулина (Генес, 1944, 1954; Soskin a. Levine, 1946, и др.).

Наряду с изменением функции островкового аппарата в ответ на повышение содержания сахара в крови меняют свою деятельность и другие эндокринные железы. Например, в условиях гипергликемии уменьшается выделение адреналина (Dunér, 1953). Однако в борьбе организма с повышенным содержанием сахара в крови усиление секреции инсулина имеет несомненно более важное значение.

Всего сказанного достаточно для того, чтобы получить представление о тех мерах, которые принимает организм в целях предотвращения гипергликемии или ликвидации ее, если она все же наступила. Весьма существенно, что меры эти самопроизвольно нарастают с нарастанием уровня гликемии. Само повышение сахара в крови является тем рычагом, который приводит в действие регуляторные механизмы, направленные к его устранению. Мы имеем, следовательно, дело с типичным случаем саморегулирования, на что мы не раз указывали по ходу нашего изложения.

Однако каковы — в количественном отношении — те возможности, которыми располагает в смысле регуляции гликемии организм? Этот вопрос встает перед нами при изучении любой регуляторной системы. И как при испытании любой функциональной системы, мы и в данном случае в целях количественной оценки ее должны испытать ее в условиях усиленной деятельности. Совершенно понятно поэтому, что функциональной пробой на способность организма регулировать гликемию является определение содержания сахара в крови в условиях его избыточного введения в организм, в условиях так называемой сахарной нагрузки.

Такое испытание может производиться разными способами. Мы можем, например, вводить раствор глюкозы в вену и определять ту скорость введения, при которой повышение содержания сахара в крови только наступает. Такая форма испытания, однако, трудноприменима, так как при введении глюкозы даже с незначительной скоростью уровень гликемии обычно повышается; подобрать же соответствующую скорость можно было бы лишь при повторном испытании — ведь анализ крови производится после того, как процедура закончена. Целесообразнее поэтому вводить глюкозу со скоростью, которая заведомо вызывает гипергликемию, и следить, как на фоне этого введения меняется



содержание сахара в крови. Такая форма испытания может быть с успехом применена — и действительно неоднократно применялась — в условиях эксперимента.

Впервые внутривенное введение глюкозы с определенной скоростью применили Вудьятт и соавторы (Woodyatt et al., 1915). Они, правда, изучали не кривую гликемии, а определяли ту скорость введения, при которой появлялся сахар в моче. Различные варианты определения так называемой «границы ассимиляции», или «границы терпимости» (Toleranzgrenze), были очень распространены в лаборатории и клинике до того, как были разработаны методы микрохимического анализа крови. Появление сахара в моче, однако, может лишь до некоторой степени служить показателем регуляции содержания сахара в крови, так как уровень гликемии, при котором наступает гликозурия, не является величиной постоянной, а подвержен различным влияниям, как нервным, так и гуморальным. Все же эти наблюдения старых авторов представляют несомненный интерес, в частности упомянутые выше опыты Вудьятта и соавторов. Они показали, что при внутривенном введении собаке глюкозы со скоростью, меньшей чем 0.85 г/кг. час, вся глюкоза усваивается организмом. При скорости же большей, чем указанная, часть ее выделяется почками. По мере увеличения скорости введения увеличивается и процент глюкозы, выделяемой из организма. При определенной скорости с мочой выделяется 30—40% введенной глюкозы, остальная часть усваивается организмом. При дальнейшем же ускорении введения процент усвоения практически не меняется. Вудьятт и его сотрудники довели скорость введения до 7 г/кг. час и тем не менее не могли заметить, чтобы процент усвоения введенной глюкозы оказался ниже 60.

Таким образом, чем больше глюкозы поступает в организм, тем больше — в абсолютных величинах — ее усваивается. На это явление еще в 1913 г. обратил внимание Аллен (Allen), который называл его «парадоксальным законом глюкозы». В настоящее время мы можем рассматривать этот «парадоксальный закон» как вытекающий из отношения организма к гипергликемии — само повышение концентрации сахара в крови является стимулом для тех физиологических механизмов, которые ведут к его усвоению.

При различной скорости введения глюкозы судьба ее различна. Вьерикуховский (Wierzuchowsky, 1936; 1937a; 1937b) более подробно, чем предыдущие авторы, изучил, что происходит с введенной внутривенно глюкозой при той или иной скорости ее введения. Он также нашел, что чем больше в единицу времени вводится глюкозы, тем больше ее усваивается. Однако процент усвоения постепенно падает. Так, например, при скорости введения, рав-



ной 5 г. кг/час, он равен 51; при дальнейшем повышении скорости введения организм почти ни одного грамма больше усвоить не может. При этой скорости достигается предел усвоения.

Мы не будем останавливаться на целом ряде интересных результатов, которые получил польский ученый при систематическом изучении судьбы глюкозы в зависимости от скорости введения ее в кровь; приведем лишь некоторые данные, относящиеся к концентрации сахара в крови. При введении глюкозы со скоростью от 1 до 5 г. кг/час концентрация ее в крови в первый час увеличивается, но во второй эта концентрация оказывается меньшей, чем в первый, несмотря на то, что глюкоза продолжает поступать в вену с такой же скоростью. Совершенно очевидно, что к этому времени организм мобилизовал добавочные средства удаления глюкозы из сосудистого русла. В третий час содержание сахара в крови вновь немного нарастает и затем держится в течение последующих часов введения на одном уровне. Это свидетельствует о том, что организму в этот период удается удалять из крови столько же, сколько ее поступает в кровь. При скорости введения в 6 г/кг/час понижение концентрации глюкозы во второй час введения отсутствует, в последующие часы наблюдается прогрессирующее нарастание этой концентрации. При скорости в 8 г. кг/час наблюдается с первого часа крутое нарастание содержания глюкозы в крови, а при скорости 9 г/кг/час это крутое нарастание особенно выражено. Содержание глюкозы в крови в последнем случае к шестому часу превосходит 2000 мг%! Дальнейшее повышение скорости введения уже несовместимо с жизнью животных.

Автор не анализирует полученные им кривые гликемии с точки зрения тех физиологических механизмов, которые обуславливают характерную форму их. Его в основном интересует способность организма усваивать введенную глюкозу. Однако добытые им данные представляют несомненный интерес и с точки зрения рассматриваемого нами вопроса — регуляции гликемии. Они наглядно показали, что скорость удаления глюкозы из крови, ее использование организмом определяются уровнем гликемии.

Как показал далее Вьерикуховский, процент глюкозы, подвергшейся окислению, тем больше, чем меньше скорость введения. Наибольший процент окисления ее — при скорости введения в 1 г. кг/час. Это примерно та максимальная скорость, с которой глюкоза может всасываться из кишечника (Trimble a. Maddock, 1934). При дальнейшем увеличении скорости введения глюкозы в вену количество ее, подвергающееся окислению, почти не нарастает. Удаление ее из крови происходит другим путем. С увеличением скорости введения глюкозы все больший и больший процент



ее откладывается в виде гликогена и частично в виде жира. Кроме того, часть ее подвергается гликолитическому распаду.

Изучение регуляции гликемии такими приемами, какими пользовался Вьерикуховский, не может иметь широкого распространения. Хотя против его опытов в принципе нельзя ничего возразить (наоборот, такой способ испытания глюкорегуляторной системы является наиболее полным), все же практически эта методика слишком сложна, а по отношению к человеку вообще непригодна.

Более простым является внутривенное введение глюкозы не с дозированной скоростью, а в дозированном количестве. Это количество инъецируется в вену сразу, в течение нескольких минут. Такой прием с успехом применяли многие авторы, в частности упомянутый выше Сула и его сотрудники.

Обычно для диагностических целей внутривенно вводят 25 г глюкозы в 25—50%-м растворе. Введение производится в течение 2—3 мин. Содержание сахара при этом круто нарастает, затем падает. Сначала падение происходит быстро, потом медленно. По-видимому, введенная глюкоза сразу же распространяется не только по крови, но и по всему так называемому глюкозному пространству, т. е. по всему пространству, куда она попадает путем диффузии (Grošelj, 1959). По существу, глюкозным пространством является, кроме крови, вся межтканевая жидкость. Согласно Грошели, «глюкозное пространство» может быть вычислено по формуле:  $V = \frac{Q}{C_a - C_i}$ , где  $V$  — глюкозное пространство,

$Q$  — количество введенной глюкозы,  $C_a$  — концентрация сразу же, как закончилась диффузия,  $C_i$  — исходная концентрация глюкозы в крови.

Падение кривой обусловлено переходом глюкозы в клетки и дальнейшей ее переработкой ими. У нормальных лиц содержание сахара в крови после внутривенного введения 25 г глюкозы возвращается к исходному уровню примерно через час. Наиболее четкое различие между здоровыми людьми и диабетиками обнаруживает проба крови, взятая через 2 часа после введения глюкозы. По Лознеру (Lozner, 1941), если уровень гликемии через 2 часа выше 120 мг%, то можно считать диабет весьма вероятным. Если содержание сахара через 2 часа ниже чем 100 мг%, то диабет может быть исключен. Если концентрация сахара в крови оказывается между этими двумя величинами, то результат следует признать неопределенным. К аналогичному выводу пришел Грошели.

Математическое изучение кривой гликемии после внутривенного введения однократной дозы глюкозы привело к выводу, что на всем протяжении ее, не считая начала и конца, падение

концентрация  
источник

Велич  
рость на  
вычисля  
глюкозы  
исходным  
лучшие  
в средн  
диабетом  
вторное  
одну и т

Ход и  
изучался

Кэни  
к вывод  
разделе  
и малов  
зависит  
1953—19

В раб  
ших, что

К во  
реакции

гипергли

Быстр

может б

авторы с

введение

рекоменд

(в 30%-м

ный подт

блюдаст

начинает

Дриш

ских кр

козы, с т

целью о

минутой

того, ка



концентрации глюкозы является экспоненциальной функцией истекшего времени (Duncan, 1956). Другими словами:

$$\frac{C_1}{C_2} = e^{K(t_2 - t_1)}, \text{ откуда } K = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \text{ или}$$

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{t_2 - t_1} \times 2.3.$$

Величина  $K$  принимается за индекс, характеризующий скорость падения уровня гликемии. При этом некоторые авторы вычисляют этот индекс, исходя из абсолютной концентрации глюкозы в крови, другие — из прироста концентрации над исходным уровнем. Дункан полагает, что второй способ дает лучшие результаты. По его данным, индекс для здоровых лиц в среднем равен 3.68, для больных, страдающих умеренным диабетом — 1.83. При одной и той же нагрузке глюкозой повторное определение индекса дает для каждого индивидуума одну и ту же величину.

Ход кривой гликемии после внутривенного введения глюкозы изучался также рядом других авторов.

Кэниг, проводивший исследования на кроликах, приходит к выводу, что по своему характеру кривые гликемии могут быть разделены на три типа: средний, гиперрегуляторный (лябильный) и малоподвижный. Тот или иной тип гликемической реакции зависит от индивидуальных особенностей животного (König, 1953—1954).

В работе Кэнига приведены данные других авторов, показавших, что аналогичные типы кривых могут быть выделены и у людей.

К вопросу об индивидуальных особенностях гликемической реакции мы еще вернемся при рассмотрении кривых алиментарной гипергликемии.

Быстрое введение большого количества глюкозы человеку может быть сопряжено с опасностью шока. Поэтому некоторые авторы советуют при определении кривой гликемии растягивать введение глюкозы на некоторое время. Так, Бирон (Biron, 1936) рекомендует вводить внутривенно глюкозу в количестве 100 см<sup>3</sup> (в 30%-м растворе) в течение 30 мин. В этих условиях максимальный подъем содержания сахара в крови (до 140—175 мг%) наблюдается через 10 мин. после начала введения, снижение уровня начинается через 20—60 мин.

Дришель (Drischel, 1954, 1960b) произвел анализ гликемических кривых, полученных после внутривенного введения глюкозы, с точки зрения совершенства регуляторного прибора. С этой целью он определял содержание сахара в крови сначала каждую минуту, затем каждые 5 мин. Концентрация сахара в крови после того, как гипергликемия заканчивается, не устанавливается,



как правило, на исходном уровне сразу же. Обычно происходит некоторое перерегулирование; гликемия колеблется около исходного. При этом могут быть выделены различные типы регулирования

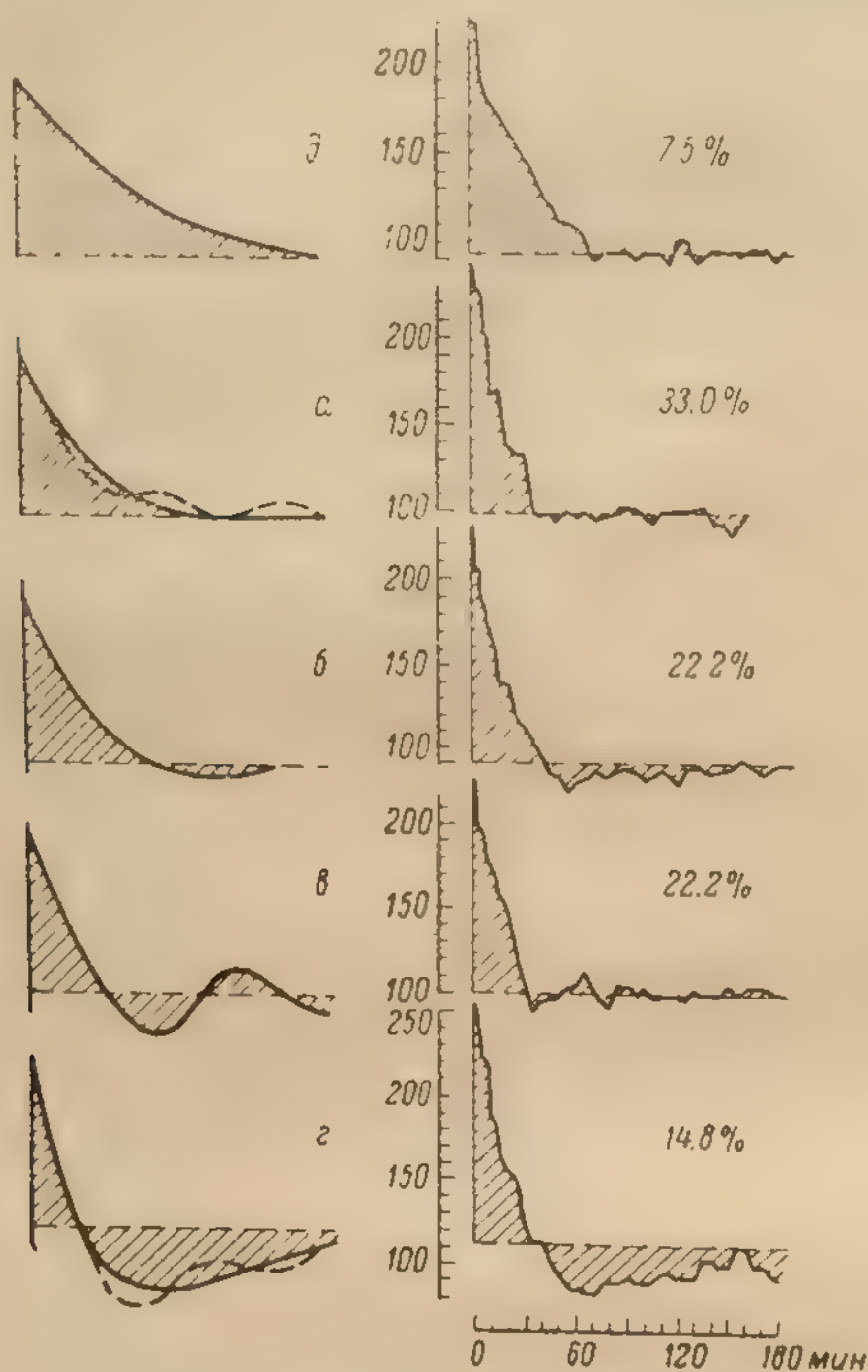


Рис. 22. Изменения уровня сахара в крови здорового человека после внутривенного введения глюкозы. (Drischel, 1960b).

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — содержание глюкозы (в мг%). Заштрихована — «площадь регулирования» (см. текст). а—д — различные типы регулирования (частота типов в процентах к общему числу испытуемых).

ния (рис. 22). В одних случаях концентрация сахара в крови движется к заданному значению без особого перерегулирования, колебания хорошо задемпфированы (тип а); в других наблюдается небольшое или значительное перерегулирование (типы б—г).

Наконец, в выражено. (тип д). Антищадн регуляцией абсциссой называется площадь регулирования. Такой же менного учета ставляет незначительное глюкорегуляции послесложнее. К глюкозы в промежуток к исходному начальные т. е. проходящий на называемая ризуется о. Определенными харными кивки. Несмотря на ническом сахара в личные то новиться. То обсредственнотразиться имеет вопначинает этот не мо и В. В. Г. считают, Р. О. Ф. пришли к что всасы поступлен скоростью еще и скоростью отразиться



Наконец, встречаются случаи, когда демпфирование хорошо выражено, но возвращение к норме сильно растянуто во времени (тип  $\delta$ ). Автор определял отношение положительной части «площади регулирования», т. е. площади, ограниченной кривой и осью абсцисс, к отрицательной части площади. Это отношение он называет «динамическим отношением формы». При средней площади регулирования это отношение оказывается наименьшим.

Такой математический анализ кривых с точки зрения современного учения о регулировании биологических процессов представляет несомненный интерес.

Значительно шире распространен другой способ испытания глюкорегуляторной системы организма — определение кривой гликемии после введения сахара *per os*, хотя толкование ее намного сложнее. Как и в случае внутривенного введения, концентрация глюкозы в крови сначала повышается, достигает через некоторый промежуток времени максимума, затем постепенно возвращается к исходному уровню. Как правило, прежде чем принять первоначальное значение, она опускается на некоторое время ниже его, т. е. проходит через гипогликемическую фазу. График, построенный на основании полученных таким способом данных, — так называемая кривая алиментарной гипергликемии — характеризуется определенными чертами: длительностью, высотой и т. д. Определение таких кривых, именуемых часто для краткости «сахарными кривыми», широко вошло в обиход лабораторий и клиник.

Несмотря на широкое распространение этого приема при клиническом и экспериментальном изучении регуляции содержания сахара в крови, относительно толкования его существуют различные точки зрения. Необходимо поэтому более подробно остановиться на анализе алиментарной гипергликемии.

То обстоятельство, что сахар попадает в кровь извне не непосредственно, а через желудочно-кишечный тракт, не может не отразиться на течении гликемической реакции. Важное значение имеет вопрос, в каком отделе пищеварительного тракта сахар начинает всасываться — в желудке или кишечнике? Вопрос этот не может считаться решенным. В то время как Е. С. Лондон и В. В. Половцева (1908) и ряд других авторов категорически считают, что всасывания сахара в желудке не происходит, Р. О. Файтельберг (1936) и некоторые другие исследователи пришли к прямо противоположным результатам. Если признать, что всасывания глюкозы из желудка не происходит, то скорость поступления ее из кишечника будет в известной мере определяться скоростью эвакуации ее из желудка, а при введении сахарозы еще и скоростью ее инвертирования. Это должно прежде всего отразиться на начале подъема уровня гликемии. Высота подъема



лишь до некоторой степени определяется дозой принятой глюкозы. Больше того, некоторые авторы вообще отрицают существование какой-либо зависимости между интенсивностью гипергликемии и количеством принятого сахара. В сущности, такой зависимости и не должно быть. Мы знаем из опытов Вьержуховского, что степень гипергликемии определяется скоростью введения глюкозы в кровь, т. е. в рассматриваемом нами случае — скоростью всасывания ее из кишечника. Но эта скорость имеет определенные границы. Правда, единодушного мнения по этому поводу не существует. Кори (Cori, 1925b) не смог установить какой-либо зависимости между скоростью всасывания глюкозы из кишечника и концентрацией ее в его содержимом, а Тримбл и Мэддок (Trimble a. Maddock, 1934), как указывалось выше, нашли, что максимальная скорость, с которой глюкоза поступает из кишечника в кровь, равна примерно 1 г кг. час. С этой точки зрения понятно, почему увеличение дозы принятого сахара не влечет за собой усиления гипергликемии, а увеличивается лишь длительность ее. Н. Н. Зайко (1947), однако, считает, что между скоростью всасывания глюкозы из кишечника и концентрацией ее существует тесная зависимость. Вопрос этот требует дальнейшего уточнения.

Всосавшаяся глюкоза попадает с кровью воротной вены прежде всего в печень. Это приводит в действие гомеостатический механизм последней. Выделение глюкозы печенью уменьшается и, как мы знаем, может не только полностью прекратиться, но дать место обратному процессу — синтезу гликогена из глюкозы. Несомненно, что противодействие организма гипергликемии при приеме сахара *per os* очень облегчено тем, что принятый сахар поступает не сразу в общее кровяное русло, а через порталную систему печени. Еще Л. Б. Попельский (1897) в лаборатории И. П. Павлова установил, что у экковских собак при скормливанні им глюкозы из расчета 5 г на 1 кг веса 13% введенного количества выбрасывается с мочой, в то время как у нормальных животных в этих условиях выделяется почками только 1% принятой глюкозы. Правда, М. К. Петрова и В. В. Савич (1922) нашли, что у экковских собак гликозурия наступает при самых различных количествах введенного в организм сахара и что подчас даже весьма значительные количества его еще не вызывают выделения его с мочой. Все же и они считают, что характерной особенностью оперированных по Экку животных является потеря ими способности к регуляции углеводного обмена.

Скоу и Корнфилд (Scow a. Cornfield, 1954) сравнивали скорость удаления глюкозы из крови при введении ее *per os* и при внутривенном введении. При этом они определяли, сколько глюкозы в действительности всосалось из кишечника. По произведенным ими расчетам, при поступлении глюкозы в кровь из пищевари-



тельного тракта она в 3 раза быстрее покидает кровяное русло, чем при введении ее непосредственно в кровь. Авторы справедливо объясняют это различие тем, что при скармливании сахара он в большем количестве задерживается печенью. Часть глюкозы при этом откладывается в виде гликогена, часть, возможно более значительная (Stetten a. Boxer, 1944), превращается в жир. В остальном судьба поглощенной тканями глюкозы при введении с пищей та же, что и при внутривенном введении. Частично она откладывается в виде гликогена в мышцах, частично подвергается окислительному распаду.

Все эти процессы являются до некоторой степени непосредственным следствием гипергликемии. Но мы знаем, что повышение содержания сахара в крови служит стимулом для более сложных перво-гуморальных регуляторных механизмов, которые, будучи пущены в ход, облегчают все те процессы, которые мы только что перечислили.

Результирующей всех перечисленных сложных, развертывающихся в организме событий, и является кривая алиментарной гипергликемии.

Не все авторы придают одинаковое значение тому или иному из определяющих эту кривую факторов. Так, согласно Соскину (Soskin, 1941), характерные особенности кривой гликемии после «нагрузки» сахаром обуславливаются в основном местным гомеостатическим механизмом печени. Добавочной секреции инсулина в ответ на гипергликемию он вообще не придает значения. К этому выводу он пришел на основании опытов, выполненных им совместно с Оллвейсом и Коном (Soskin et al., 1934). В этих опытах поджелудочная железа собаки была заменена насосом, который равномерно накачивал в кровь инсулин со скоростью, достаточной для поддержания концентрации сахара в крови на нормальном уровне. Если таким собакам ввести зондом раствор сахара, то они реагируют гипергликемией, которая по своему течению ничем не отличается от гипергликемии, наблюдаемой у нормальных собак. На кривой у депанкреатизированных животных могут быть отмечены все те же фазы, что и у нормальных, даже гипогликемическая фаза, которую большинство толкует как проявление усиленной секреции инсулина. Более того, даже феномен Штауб-Трауготта (см. ниже) может быть воспроизведен на таких собаках. Именно эти наблюдения и привели Соскина к более детальному изучению гомеостатической функции печени, результаты которого были изложены выше.

Опыты Соскина и его сотрудников как будто действительно говорят против того, что характерная форма гликемической кривой после «нагрузки» сахаром обусловлена экстрасекрецией инсулина. Однако это не значит, что такой добавочной секреции



не происходит вовсе или что эта добавочная секреция не оказывает на течение кривой никакого влияния.

Обратимся теперь к другому, не менее важному принципиальному вопросу, относящемуся к интерпретации кривой гипергликемии.

Описывая события, развертывающиеся в организме после введения *per os* сахара, мы до сих пор исходили из того, что повышенное содержание сахара в крови обусловлено именно той глюкозой, которая всосалась в кишечнике и в избытке циркулирует в крови. Между тем этой точке зрения противостоит другая, согласно которой гипергликемия обусловлена не всосавшейся глюкозой, а выделенной печенью рефлексорным путем. Рефлекс этот вызывается раздражением слизистой оболочки желудка или кишечника введенным сахаром. «Резорбционной теории» алиментарной гипергликемии противостоит, таким образом, «рефлекторная теория». Теория эта была предложена Эйснером и Фостером (Eisner u. Foster, 1921) и поддержана затем рядом авторов (Rosenberg, 1923, и др.).

В основном доводы сторонников «рефлекторной теории» сводятся к следующему. Повышение концентрации сахара в крови после его приема наступает настолько быстро, что трудно себе представить, что он уже успел к этому времени всосаться. Между дозой глюкозы, принятой *per os*, и интенсивностью гипергликемии нет никакого параллелизма; при меньшей дозе подъем может быть больший, при большей — меньший. У лиц с возбудимой нервной системой повышение содержания сахара в крови, как указывают некоторые авторы, выражено более резко.

Дальнейшая проверка показала, что первые два довода не могут считаться убедительными. Хотя повышение содержания сахара в крови после его введения *per os* наблюдается чрезвычайно быстро (через 5—10 мин.), но всасывание глюкозы начинается также через очень короткий промежуток времени. Так, Эрнст (Ernst, 1931) наблюдал повышение сахара в крови *v. mesenterica* уже через  $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$  мин. В других опытах этот же автор совместно с Магаси (Ernst u. Magassy, 1931) вводил животным раствор глюкозы вместе с йодистым натрием через зонд. Уже через несколько минут можно было обнаружить в слюне присутствие йода. Под в слюне можно было уловить иногда раньше, чем начинался подъем содержания сахара в крови; следовательно, к началу подъема глюкоза вполне могла всосаться.

О том, что глюкоза, введенная *per os*, чрезвычайно быстро всасывается в кровь, свидетельствуют и опыты Майталера и Зеефиша (Meythaler u. Seefisch, 1935), а также опыты Е. С. Лондона и Н. П. Кочневой (1938). Последние авторы в работе, упомянутой выше, определяли содержание сахара в артериальной

Координ  
крови и  
дом из п  
уже чер  
его в  
ным. По  
наступа  
Таки  
вают, ч  
сахара  
Втор  
гликеми  
что выс  
всасыва  
активно  
ствуют  
весьма  
введенн  
прямая  
высоты  
по-види  
тает, ч  
куации  
и П. С.  
козы зо  
чаются  
подъем  
Нак  
гликеми  
а во-вто  
гликеми  
допуще  
в ответ  
вполне  
щий ги  
возбуди  
Таки  
нуты в  
тельными  
некотор  
кемии  
теории  
неверна  
глюкоз  
хотя б  
ждения



крови и одновременно в крови, добытой ангиостомическим методом из панкреато-дуоденальной вены. Как показали определения, уже через 5 мин. после кормления собак сахаром содержание его в крови панкреато-дуоденальной вены оказалось повышенным. Повышение же содержания его в артериальной крови всегда наступало на несколько минут позже.

Таким образом, все эти, а также и другие данные показывают, что быстрое наступление гипергликемии после приема сахара еще не доказывает его рефлекторного происхождения.

Второй аргумент «рефлекторной теории» алиментарной гипергликемии также не является убедительным. Мы видели выше, что высота подъема определяется, с одной стороны, скоростью всасывания, которая имеет определенный предел, с другой — активностью тех регуляторных механизмов, которые противодействуют гипергликемии. И тот, и другой факторы подвержены весьма разнообразным влияниям, и ожидать, что между дозой введенного сахара и степенью гипергликемии будет наблюдаться прямая зависимость, конечно, нельзя. Некоторая зависимость высоты подъема концентрации сахара в крови от дозы все же, по-видимому, имеется (Давлетбаев, 1938). Х. Д. Давлетбаев считает, что решающим фактором при этом является скорость эвакуации глюкозы из желудка. Однако, как показали В. В. Оппель и П. С. Федоров (1930), кривые гипергликемии при введении глюкозы зондом в желудок и в двенадцатиперстную кишку мало отличаются друг от друга: во втором случае лишь раньше наступает подъем и гликемия раньше возвращается к исходному уровню.

Наконец, третий аргумент — более резко выраженная гипергликемия у возбудимых лиц, во-первых, нуждается в проверке, а во-вторых, вряд ли может служить веским доводом. Особенности допущения рефлекторного выбрасывания глюкозы печенью в ответ на появление сахара в пищеварительном тракте. Можно вполне допустить, что регуляторный аппарат, противодействующий гипергликемии, у таких лиц работает иначе, чем у лиц менее возбудимых.

Таким образом, доводы, которые были первоначально выдвинуты в пользу «рефлекторной теории», не могут считаться убедительными. Но значит ли это, что эта теория не содержит в себе некоторой доли истины? Если быстрота наступления гипергликемии может быть объяснена с точки зрения «резорбционной теории», то значит ли это, что «рефлекторная теория» совершенно неверна, что следует совершенно отбросить мысль о том, что глюкоза, в избытке циркулирующая в крови после приема сахара, хотя бы частично была эндогенного, а не экзогенного происхождения. Такой вывод был бы слишком поспешным. Целый ряд



фактов может быть объяснен лучше, если допустить наряду с резорбционным происхождением сахара, циркулирующего в повышенной концентрации в крови, и печеночное его происхождение.

Так, Кропенберг и Радт (Kronenberg u. Radt, 1927) для решения вопроса об экзогенной или эндогенной природе циркулирующего в избытке сахара вводили животным левулезу и определяли в крови как общее содержание сахара, так и содержание в ней левулезы. Как оказалось, в целом ряде случаев гипергликемия наступала раньше, чем левулеземия. Не было параллелизма между повышением концентрации глюкозы и по ходу дальнейшего течения гипергликемии. Аналогичные результаты получил и В. В. Оппель (1929а). М. П. Андреева и В. Г. Барапов (1930) на основании полученных ими данных пришли к иным выводам. Они считают, что наблюдающееся в отдельных случаях нарастание глюкозы еще не дает права высказываться за рефлекторный механизм повышения, так как возможно образование ее из левулезы.

О другом факте сообщает Ваксмут (Wachsmuth, 1930). Ранее было показано, что смесь атропина и эрготамина подавляет кривую гипергликемии при введении глюкозы *per os* и в то же время повышает эту кривую при ректальном и внутривенном введении. Как оказалось, алиментарная гипергликемия тормозится этой смесью и у собак с экковским свищом. Автор объясняет этот факт влиянием атропин-эрготаминовой смеси на печень, которая не выбрасывает глюкозу в кровь в ответ на введение ее в желудочно-кишечный канал. Автор далее показал, что введение глюкозы зондом непосредственно в двенадцатиперстную кишку вызывает мгновенное повышение содержания сахара в крови. При этом определенная зона двенадцатиперстной кишки, по автору, особенно чувствительна к глюкозе. Кривые гипергликемии при введении глюкозы в тонкую кишку выглядят совершенно иначе. Ваксмут заключает, что, только допуская специфическую чувствительность отдельных частей кишечника, можно объяснить различное течение гликемической реакции.

Весьма демонстративны опыты В. С. Ильина на кошках, у которых был удален один надпочечник и инактивирован другой, а также на кошках, у которых дополнительно была денервирована печень (Ильин, 1938). Опыты показали, что инактивация надпочечников ведет к отчетливому снижению кривой алиментарной гипергликемии. Денервация печени в дополнение к инактивации надпочечников еще более снижает кривую гипергликемии. При этом заметно меняется и характер ее: подъем носит затяжной характер, перелом наступает позже, чем у контрольных кошек. Конечно, эти результаты можно объяснить тем, что денервация

Координир  
печени и  
ной функ  
не так, ка  
яснения,  
компонент  
представля  
Нельзя  
ным, сто  
который н  
и денерви  
в ответ н  
Веские  
механизм  
представл  
Так, С  
гликемия  
как при  
тировать  
во внима  
не согла  
тарной  
с больш  
хождении  
ной и Т.  
ности ги  
наблюда  
В др  
(1936) и  
только  
у живот  
замедлен  
стулой  
показал  
печени  
ние соде  
наступа  
того, эт  
в крови  
всасыва  
Местом,  
печенью  
же выв  
Чарная  
Таки  
кроме у



печени и инактивация надпочечников ведут к нарушению нормальной функции гомеостатического механизма печени, которая не так, как обычно, реагирует на всасывающийся сахар, но объяснения, которые дает Ильин, допуская наличие рефлекторного компонента в гликемической реакции на введение сахара, нам представляются более вероятными.

Нельзя не заметить, однако, что факты, полученные В. С. Ильиным, стоят в противоречии с данными В. Г. Баранова (1935а), который наблюдал у собак, у которых он удалил один надпочечник и денервировал другой, более высокие кривые гипергликемии в ответ на введение сахара.

Веские доводы в пользу наличия наряду с резорбционным механизмом алиментарной гипергликемии также и рефлекторного представлены С. Г. Генесом и его сотрудниками.

Так, С. Г. Генес и П. М. Чарная (1936) показали, что гипергликемия при кормлении сахарозой наступает так же быстро, как при кормлении глюкозой. Уже через 1—3 мин. можно констатировать парастание концентрации сахара в крови. Принимая во внимание время, требуемое для инверсии сахарозы, нельзя не согласиться с авторами, что такая быстрота появления алиментарной гипергликемии при нагрузке тростниковым сахаром с большой убедительностью говорит за рефлекторное ее происхождение. Денервация печени в опытах С. Г. Генеса, П. М. Чарной и Т. С. Якушевой (1937) еще больше сказывалась на интенсивности гипергликемии, чем в опытах В. С. Ильина: она либо не наблюдалась вовсе, либо сильно запаздывала.

В другой работе С. Г. Генес, П. М. Чарная и Т. С. Якушева (1936) изучали содержание сахара в крови воротной вены не только у нормальных животных, как это делали другие, но и у животных, у которых всасывание глюкозы было искусственно замедлено. Так, они использовали для этих опытов собак с fistulой желчного пузыря и перевязкой ductus choledochi. Как показали прежние опыты, у таких собак развивается цирроз печени и всасывание из кишечника сильно замедлено. Увеличение содержания сахара в крови у таких собак, как правило, наступало раньше в печеночной, а затем в воротной вене. Более того, эти же авторы наблюдали увеличение концентрации сахара в крови печеночной вены даже после перевязки pylori, когда всасывания вообще не было (Генес, Чарная и Якушева, 1937). Местом, откуда вызывается рефлекторное выбрасывание сахара печенью, авторы считают слизистую оболочку желудка. К этому же выводу они пришли и на основании других опытов (Генес, Чарная и Шевцова, 1938а, 1938б).

Таким образом, опыты С. Г. Генеса и его сотрудников (см., кроме указанных, сводную статью Генеса, 1949г) и опыты ряда



других, приведенных выше авторов дают основание признать, что кривая алиментарной гипергликемии отражает, с одной стороны, процесс всасывания глюкозы и реакцию организма на увеличение (вследствие такого всасывания) концентрации глюкозы в крови, а с другой — рефлекторное выбрасывание глюкозы печенью в ответ на попадание сахара в желудочно-кишечный тракт.

Об участии рефлекторного механизма в повышении уровня гликемии при приеме сахара с пищей говорят также опыты И. С. Капфора (1957, 1959), наблюдавшего повышение содержания сахара в крови при минимом кормлении эзофаготомированных собак сахаром, и Н. С. Сединой (1949а, 1949б), которая в результате применения условных раздражителей нашла увеличение содержания сахара в крови; в качестве безусловного рефлекса при выработке условного слюнного введения раствора глюкозы зондом.

Если согласиться с авторами, настаивающими на участии рефлекторного компонента в физиологическом механизме гипергликемии, то возникает естественный вопрос: каково биологическое значение этого рефлекторного выбрасывания глюкозы печенью? Обычно высказывается предположение, что таким путем в печени освобождается место для восприятия глюкозы, вновь поступающей из кишечника. Нам представляется это предположение малообоснованным. Явление, о котором идет речь, по-видимому, значительно сложнее и нуждается в специальном физиологическом анализе с привлечением новых методических приемов.

Мы остановились лишь на некоторых наиболее актуальных сторонах толкования гликемической реакции на нагрузку сахаром. Но изложенного достаточно, чтобы убедиться, что мы имеем дело с весьма сложным физиологическим явлением, со сложным координированным актом, разыгрывающимся в организме в результате введения сахара. И как в любом сложном координированном акте, совершающемся в организме высших животных, и в данном первная система играет значительную роль. Не приходится удивляться тому, что ее функциональное состояние и индивидуальные особенности накладывают на протекание алиментарной гипергликемии заметный отпечаток.

В главе об участии различных отделов центральной нервной системы в регуляции содержания сахара в крови мы приводили некоторые факты, показывающие, что нарушение целостности больших полушарий мозга или других его отделов влечет за собой изменение гликемической реакции на нагрузку сахаром (Mettler et al., 1935; Каплан, 1937, 1938а, 1938б, 1943а, 1943б; Beer и. Richard, 1939; Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1957, и др.). Но не только нарушение деятельности высших отделов центральной нервной системы оказывает влияние на течение алиментарной

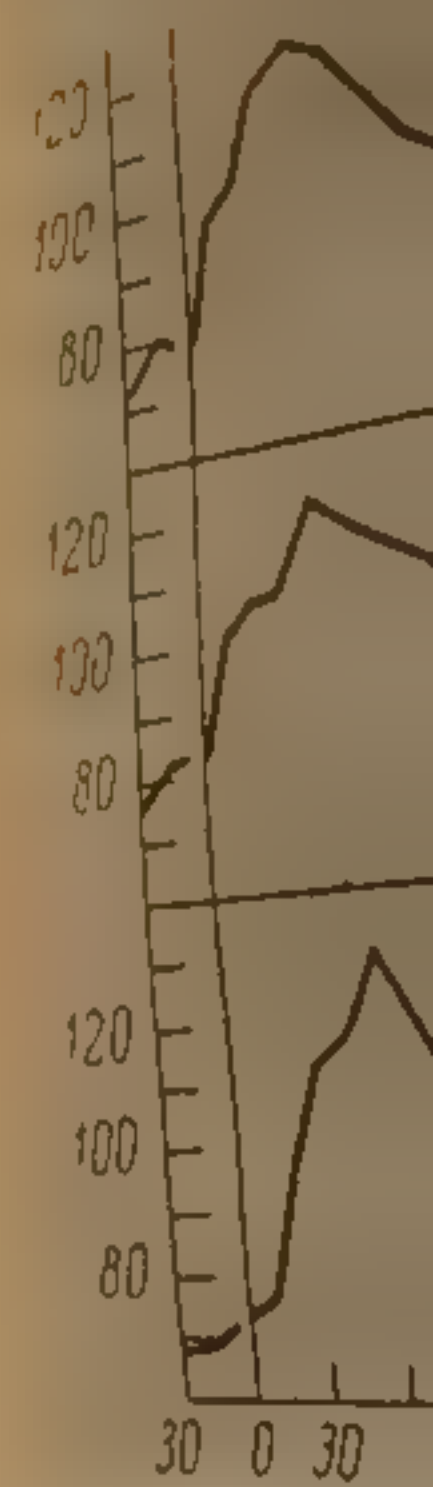


Рис. 23. А  
(б — Осел)

По оси абсцисс

кривая  
тах из  
скольк  
(рис. 23)  
кривые  
Благода  
дву-пл  
ния на  
во врем  
могут з  
группе  
разнооб  
свойств  
(рис. 23)



гипергликемии. Характер ее зависит в большей мере от индивидуальных особенностей нервной системы.

Мы изучали гликемическую реакцию на нагрузку сахаром у собак, у которых был определен тип нервной системы по И. П. Павлову (Лейбсон и Комарова, 1953). Опыты прежде всего показали, что гликемическая реакция у отдельных собак отличается рядом особенностей. По этим особенностям собаки могут быть разделены на три группы. К первой группе относятся собаки, у которых

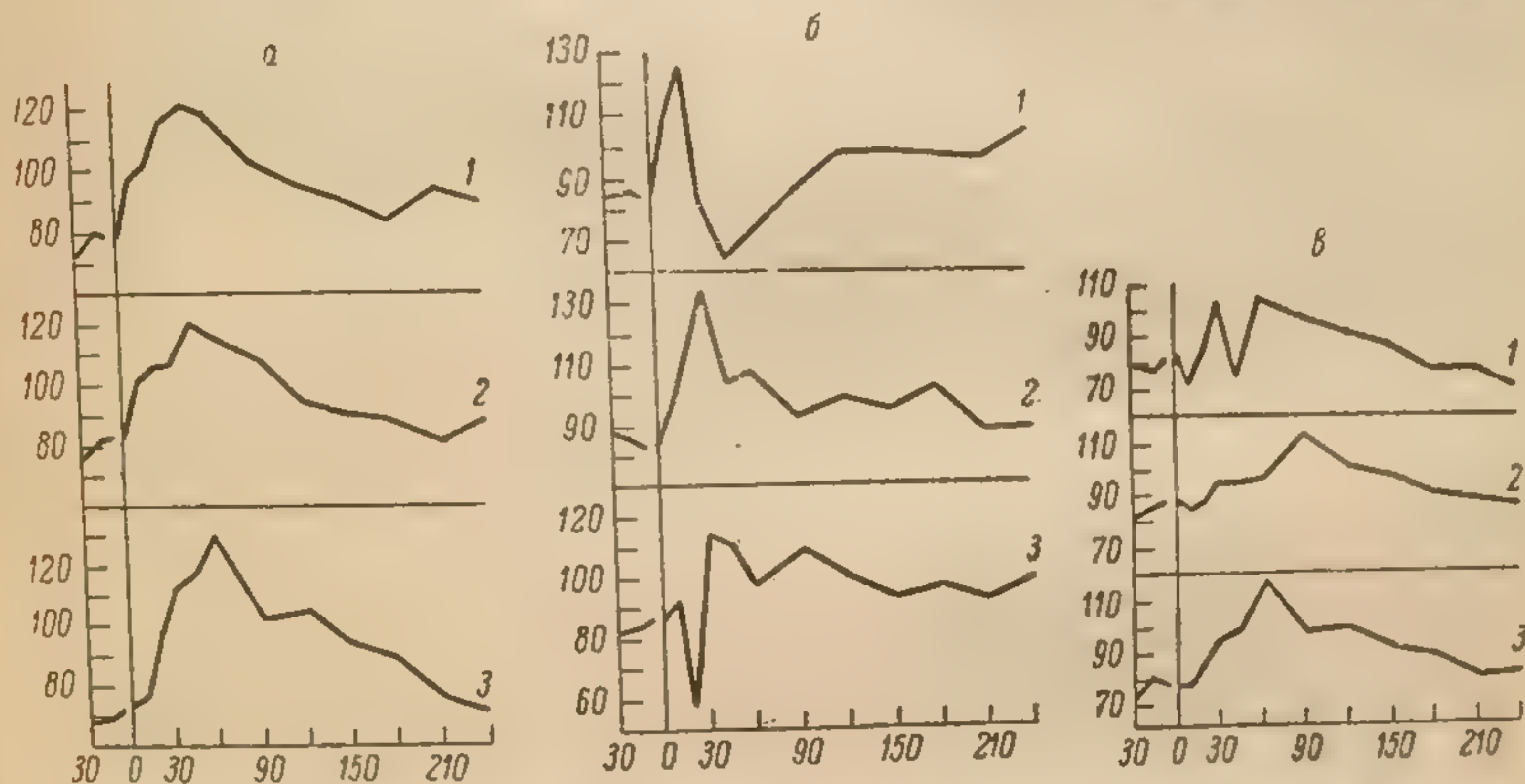


Рис. 23. Алиментарная гипергликемия у собак первой (а — Орех), второй (б — Осел) и третьей (в — Нельма) групп, отличающихся друг от друга по типу нервной системы. (Лейбсон и Комарова, 1953).

По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — содержание сахара в крови (в мг%).  
0 — кормление сахаром. 1—3 — кривые различных опытов.

кривая алиментарной гипергликемии повторяется в основных чертах из опыта в опыт, причем на этих кривых нельзя отметить сколько-нибудь выраженных западений и вторичных подъемов (рис. 23, а). Ко второй группе относятся животные, у которых кривые гипергликемии выделяются своим неровным течением. Благодаря западениям и вторичным подъемам эти кривые носят дву- или многовершинный характер. Так как подъемы и западения на кривых, полученных в разных опытах, могут не совпадать во времени, то кривые, относящиеся к одной и той же собаке, могут значительно отличаться друг от друга (рис. 23, б). К третьей группе относятся собаки, у которых кривые гипергликемии носят разнообразный характер: в одних опытах они напоминают кривые, свойственные собакам первой группы, в других — второй группы (рис. 23, в).



Сопоставление этих групп с типологической характеристикой подопытных собак показало, что собаки первой группы относятся к слабому типу, собаки второй группы — к сильному типу (в большинстве к сангвиникам), собаки третьей группы являются по своим типологическим особенностям промежуточными. Таким образом, была установлена отчетливая зависимость характера гликемической реакции на нагрузку сахаром от типа нервной системы.

Чем объяснить, что у собак сильного типа нервной системы, с хорошей подвижностью нервных процессов кривые, относящиеся к одной и той же собаке, резко отличаются между собой и носят зубчатый, многовершинный характер? Проще всего было бы объяснить это типологическими особенностями коры мозга, подвижностью ее нервных процессов, быстро меняющимся функциональным состоянием. Эта быстрая смена отражается на деятельности подкорковых вегетативных центров. Однако такое объяснение наталкивается на ряд трудностей. Более вероятным представляется другое предположение: своеобразный характер алиментарной гипергликемии у собак с сильной и подвижной нервной системой является проявлением высокой возбудимости подкорковых центров. Эти подкорковые центры, живо реагирующие на изменение внутренней среды, оказываются недостаточно заторможенными корой, которая в условиях опыта слабо возбуждена. Таким образом, оба предположения сводят типологические особенности кривых алиментарной гипергликемии к соотношению функционального состояния больших полушарий и подкорковых центров, но первое предположение отводит активную роль в происхождении неровного характера кривых у собак сильного типа коре головного мозга, второе — подкорковым образованиям; кора же, наоборот, придает регуляции процесса более плавный характер. Для проверки этого предположения мы провели специальное исследование, в котором собакам скармливался сахар на фоне действия, с одной стороны, хлоралгидрата, с другой — кофеина (Лейбсон и Комарова, 1956). Опыты показали, что снижение функциональной активности коры головного мозга хлоралгидратом не уничтожает характерных для собак сильного типа черт гипергликемии (рис. 24). В то же время при повышенной функциональной активности коры, вызванной кофеином, характер кривых меняется — они становятся более плавными и теряют свойственную им зубчатость. Эти опыты дают основание считать, что второе предположение ближе к истине. Весьма возможно, что это толкование может быть в настоящее время уточнено с точки зрения современного учения о ретикулярной формации.

В связи с изложенными здесь данными следует отметить, что попытки обнаружить особенности в регуляции гликемии у людей, отличающихся друг от друга по своим конституциональным



свойствам, делались рядом авторов (Черноручский и Глинка-Черноручская, 1927; Hirsch, 1932, 1935a, 1935b; Mall, 1941), однако понятие конституции слишком неопределенно, чтобы дать полученным результатам физиологическое толкование.

Представляют интерес также данные, относящиеся к детям и молодым животным. Если приведенное выше толкование правильно, то можно ожидать, что у детей, у которых подкорковые реакции слабо тормозятся корой, кривые алиментарной гипергликемии будут носить неровный и многообразный характер. Дей-

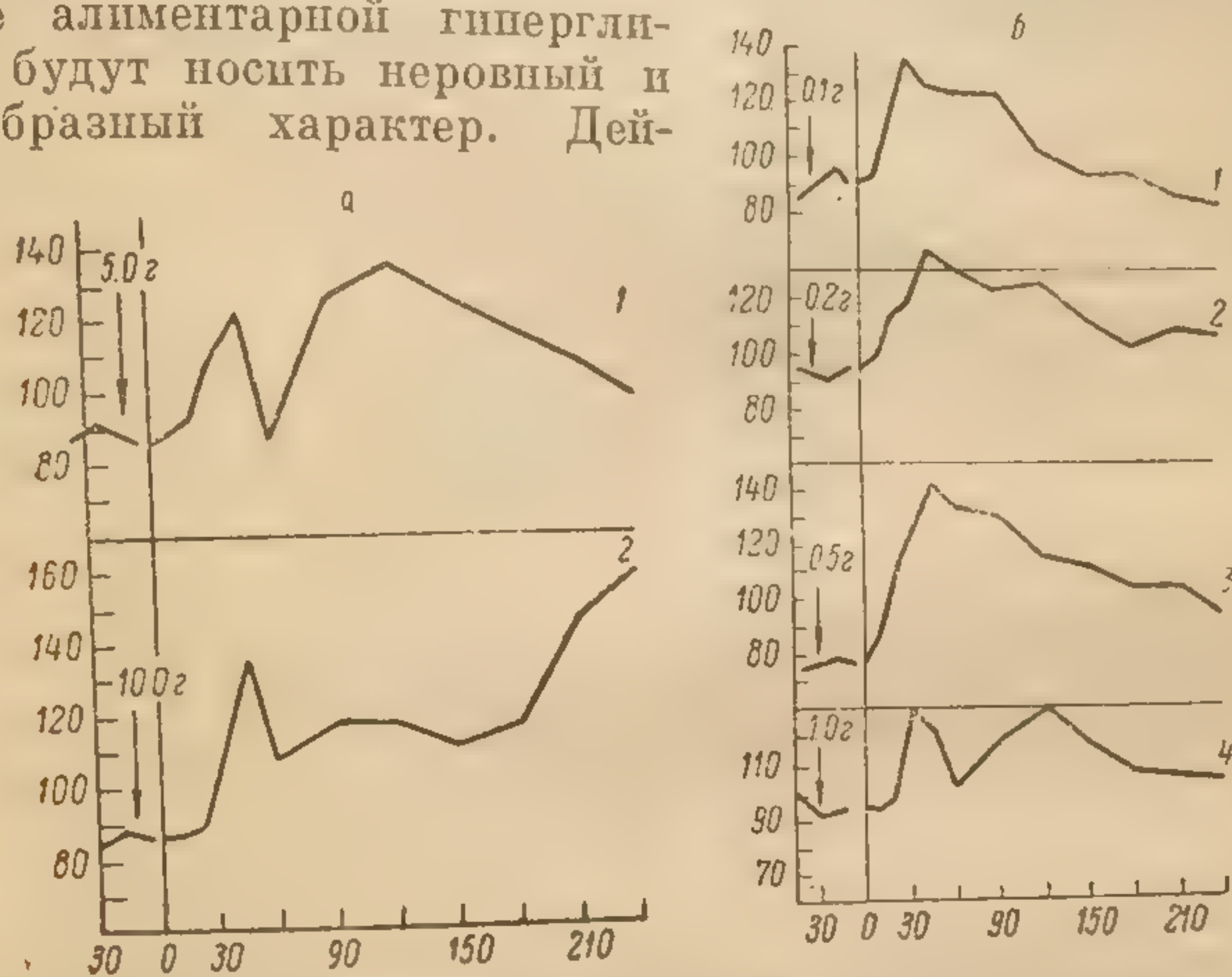


Рис. 24. Алиментарная гипергликемия у собаки второй группы (Осел) на фоне действия различных доз хлоралгидрата (а) и кофеина (б). (Лейбсон и Комарова, 1956).

Обозначения те же, что на рис. 24.

ствительно, материал, любезно предоставленный в наше распоряжение М. Н. Каллиниковой, подтверждает это предположение. Об этом же свидетельствуют данные о регуляции гликемии у детей-гидроцефалов (Турецкий и Меламед, 1938) и результаты опытов на щенятах (Розовская, 1944).

При изучении алиментарной гипергликемии у собак был установлен еще один факт, который может быть отнесен к описываемому кругу явлений. Как показано нами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1940), течение алиментарной гипергликемии зависит, среди прочих факторов, от стадии полового цикла. Дней за 20—25 до начала выделения крови из влагалища наблюдается резкое повышение кривых гипергликемии (рис. 25). Нарастание это прогрессирует и достигает своего максимума в непосредственной близости к мо-



менту выделения крови. Затем величина гипергликемии постепенно падает. Особенно резкое падение наблюдается примерно через месяц после появления крови, и около 20 дней величина кривых очень незначительна. Затем они вновь становятся выше, достигают различных величин, колеблясь около средних значений. Так продолжается примерно 2 месяца до нового подъема перед течкой.

Зависимость кривых алиментарной гипергликемии от стадии полового цикла отмечена также у женщин (см. главу V). Как было указано, установленная зависимость вряд ли может быть

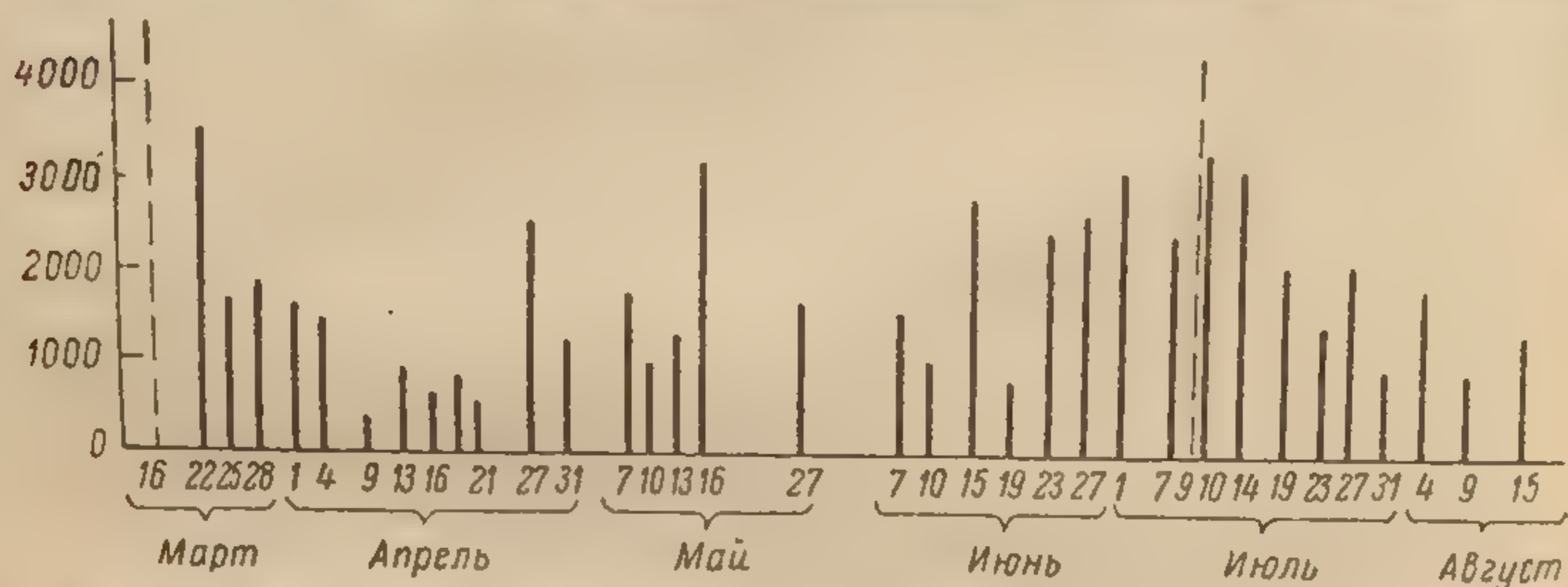


Рис. 25. Изменения в величине гипергликемии на протяжении полового цикла у собаки. (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1940).

Высота столбиков — «суммарная площадь гипергликемии». <sup>1</sup> Прерывистая линия — первый день выделения крови.

сведена полностью к непосредственному влиянию половых гормонов. Правильнее представить себе, что она обусловлена меняющимся под влиянием гормонов состоянием высших вегетативных нервных центров.

Мы привели многочисленные данные, которые должны облегчить наше понимание алиментарной гипергликемии и пролить свет на факторы, определяющие ее течение в нормальном организме. Все эти факторы должны, конечно, учитываться и при исследовании гликемической реакции на нагрузку сахаром при патологических состояниях. Естественно, однако, что когда такое исследование предпринимается для диагностики открытого диабета или других нарушений обмена веществ, внимание привлекают не детали «сахарных кривых», а такие их признаки, как высота и длительность, протяженность.

Обычно при исследовании алиментарной гипергликемии у больных им дают раствор, содержащий 50—100 г глюкозы или сахарозы в концентрированном растворе. Как правило, у здорового человека содержание сахара в крови повышается не выше 180 мг %

<sup>1</sup> См. стр. 112.



и возвращается к норме не позже, чем через 3 часа при нагрузке в 100 г и через 2 часа при нагрузке в 50 г. Если гликемия возрастает в большей степени и возвращение к норме запаздывает, можно признать, что у испытуемого имеется в скрытой форме диабет (Коган-Ясный, 1945; Баранов и др., 1959). Конечно, нельзя упускать из виду, что заболевания других желез внутренней секреции и печени также могут отразиться на кривых гипергликемии. Результаты испытания зависят в большой мере и от пищевого режима больного в период проведения пробы. Недостаточное питание, в особенности пища, бедная углеводами, влечет за собой высокую и затяжную кривую алиментарной гипергликемии, напоминающую диабет. В случае чрезмерно низкой кривой и слишком быстрого возвращения ее к норме следует заподозрить гиперфункцию инсулярного аппарата.

Некоторыми авторами для обнаружения недостаточности инсулярного аппарата рекомендуется применять так называемую двойную сахарную нагрузку. Как показали Штауб (Staub, 1921) и Трауготт (Traugott, 1922), последующий прием сахара вызывает меньший подъем уровня гликемии, чем первоначальный. Большинство авторов рассматривает этот феномен как следствие выделения инсулина в ответ на первоначальное введение сахара в организм. Существуют различные варианты применения ординарных и двойных сахарных нагрузок (Peters a. Van-Slyke, 1946; Kolmer, 1949; Баранов и др., 1959).

Что касается способов оценки «сахарных кривых», то авторами предложены различные показатели: максимальный уровень гликемии после нагрузки, максимальный прирост уровня, отношение его к исходной концентрации, длительность гипергликемии, суммарная площадь ее и т. д. Каждый из этих показателей имеет свои преимущества. Для практических целей учитываются обычно время возвращения к норме и максимальный прирост гликемии по сравнению с исходным уровнем. В тех случаях, когда надо сравнивать кривые, полученные в разных опытах у одного и того же испытуемого или у разных испытуемых при изучении определенного фактора, очень удобно вычислять «суммарную площадь гипергликемии» (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1938, 1957). По-видимому, вычисленная нами в указанных работах «суммарная площадь гликемии» идентична с положительным компонентом «площади регулирования» Дришеля (Drischel, 1960b).

Для более подробного знакомства с использованием пробы алиментарной гипергликемии в диагностических целях следует обращаться к специальной литературе (Бородулин и Григул, 1927; Галкин, 1927; Преображенский и Васюкова, 1935; Лачева, 1938; Николаев, 1938; Сперанский, 1938; М. З. Попов, 1941; Генес, 1949г, и др.).







это явление как следствие уменьшенного выделения инсулина в ответ на его введение. Введение инсулина влечет за собой уменьшение содержания гормона в поджелудочной железе (Best a. Haist, 1941) и замедление роста островков (Evans a. Haist, 1951). В какой-то мере указанные эффекты могут быть вызваны самим инсулином, а не обусловленной им гипогликемией.

Другим и, по-видимому, более эффективным средством, которое организм пускает в ход в ответ на понижение содержания сахара в крови, являются мобилизация симпатической нервной системы и усиление секреции адреналина. Такое увеличенное выделение адреналина было впервые показано Кеннионом и сотрудниками (Cannon et al., 1924). Они использовали денервированное сердце, как показатель секреции адреналина у экспериментального животного. Денервированное сердце чрезвычайно чувствительно к адреналину и на ничтожное увеличение его концентрации в циркулирующей крови откликается учащением ритма. Применение этой методики дало возможность изучать влияние инсулиновой гипогликемии на секрецию адреналина, не прибегая к наркозу. Как показали исследования, падение уровня гликемии до 70 мг% не вызывает учащения денервированного сердца, но как только содержание сахара в крови достигает этого критического уровня, наблюдается учащение сердцебиений, которое становится все более и более заметным по мере дальнейшего снижения гликемии. Если оборвать развитие гипогликемии введением глюкозы, частота сердечных сокращений быстро возвращается к норме. К таким же результатам пришел и Абе (Abe, 1924), который пользовался в качестве показателя секреции адреналина денервированной радужной оболочкой, и Хуссей, Люис и Молинелли (Houssay et al., 1924), применявшие для суждения о выделении адреналина метод анастомоза надпочечниковой вены одной собаки и яремной — другой. В пользу повышенной секреции адреналина в условиях гипогликемии говорят и опыты М. Н. Чебоксарова и З. Н. Малкина (1925), которые нашли, что кровь из надпочечниковой вены, взятая в условиях гипогликемии, больше повышает кровяное давление другой собаки, чем кровь, взятая в условиях нормального содержания сахара.

Факт гиперсекреции адреналина при понижении уровня гликемии был в последующие годы многократно подтвержден при помощи других тонких методов обнаружения адреналина (Holzbauer a. Vogt, 1954; Dunér, 1954; Armin a. Grant, 1959). Было также показано, что в условиях гипогликемии с мочой выделяется увеличенное количество катехоламинов (Euler a. Luit, 1952; Elmandjian et al., 1956). Ряд авторов нашел уменьшенное содержание адреналина в надпочечниках у животных, у которых



была вызвана гипогликемия (West, 1951, и др.), что также толкуется как результат усиленного выделения гормона.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что инсулиновая гипогликемия сопровождается увеличенной секрецией адреналина надпочечниками. Особняком стоят исследования Вейль-Малерба и Бона (Weil-Malherbe a. Bone, 1954a). Эти авторы определяли адреналин флуорометрическим методом. Они нашли, что внутривенное введение инсулина в дозе 0.1 ед./кг у человека вызывает стремительное падение концентрации катехоламинов в плазме крови. Содержание их затем быстро нарастает и держится на исходном уровне на фоне продолжающейся гипогликемии. Аналогичное явление они обнаружили при внутримышечном введении больших доз инсулина при шоковой терапии. В основном изменения в содержании катехоламинов происходят за счет адреналина. Таким образом, Вейль-Малерб и Бон не только не констатировали нарастания содержания адреналина в крови, как другие авторы, но, наоборот, нашли, что это содержание падает, причем падение опережает динамику изменения содержания сахара в крови. Авторы толкуют свои данные как свидетельство усиленного использования адреналина тканями. Они предполагают, что в ответ на начинающуюся гипогликемию органы, в первую очередь печень и мышцы, захватывают адреналин. В пользу этого говорит увеличение артерио-венозной разницы в его концентрации. Возможно, что адреналин вступает в связь с фосфорилазой, чем стимулируется гликогенолиз. Образующийся в большом количестве глюкозо-6-фосфат тормозит гексокиназную реакцию и тем ослабляет действие инсулина. Секреция адреналина, которая при этом может быть и увеличена, не поспевает за его использованием. В результате происходит падение концентрации его в плазме. Обратная картина наблюдается, когда сахар вводится в организм и содержание его в крови нарастает (Weil-Malherbe a. Bone, 1954b). Данные эти представляют большой интерес, так как свидетельствуют о сложности явления.

Концентрация адреналина в крови, как и других содержащихся в ней веществ, определяется образованием его и поглощением. Исход определения его в крови может зависеть от многих факторов: времени взятия пробы, способа определения, исследуется ли кровь, непосредственно покидающая надпочечник или прошедшая через другие органы, и т. д. Поэтому в данное время у нас нет никаких оснований отказываться от развитых всеми предыдущими исследователями представлений, что в ответ на падение содержания сахара в крови происходит усиленная секреция адреналина надпочечниками. Да и сами Вейль-Малерб и Бон не противопоставляют свои данные этой концепции.



По-видимому, адекватным стимулом для активации деятельности мозгового слоя надпочечников является падение содержания сахара в крови ниже определенного уровня, а не само уменьшение. Так, у панкреатомированной собаки, у которой исходный уровень гликемии был высок, усиленная секреция адреналина в ответ на введение инсулина наступала только тогда, когда этот уровень опускался до низких значений (Sato et al., 1933).

Каков же физиологический механизм гиперсекреции адреналина в ответ на развивающуюся гипогликемию? Ответ на этот вопрос дают упомянутые выше опыты Кеннона и его сотрудников. Если ввести инсулин животному, у которого один надпочечник удален, а другой денервирован, то ритм сердцебиения после введения инсулина не учащается. Гиперсекреция адреналина в ответ на гипогликемию происходит, очевидно, при участии нервной системы.

Весьма интересны в этом отношении опыты Ла Барра и Сарик (La Barre et Saric, 1937). Авторы использовали описанную выше методику Гейманса, когда голова одного животного (А) снабжается кровью другого животного (В). Как показали опыты, снабжение головы собаки А кровью собаки В, которой был введен инсулин, неизменно вызывает усиленную секрецию адреналина у собаки А, что может быть уловлено при помощи изолированной кишечной петли. Авторы заключают, что в таламической области имеются центры, вызывающие выделение адреналина в ответ на понижение уровня гликемии. О наличии в головном мозгу секреторных центров надпочечников говорят и опыты других авторов (см. стр. 92 и 101).

Наряду с воздействием пониженного содержания сахара в крови на центры головного мозга можно предполагать также влияние его на специфические хеморецепторы каротидного синуса (Тычинин, 1952).

Что касается непосредственной чувствительности клеток мозгового слоя надпочечников к гипогликемии, то, по-видимому, такой чувствительностью они сами не обладают, и участие нервной системы в гиперсекреции адреналина в ответ на понижение содержания сахара в крови является обязательным. Имеются, однако, факты, показывающие, что деятельность мозгового слоя надпочечников подвергается влиянию инсулина. Так, А. И. Кузнецов (1925) и М. И. Николаев (1929) нашли, что инсулин способен усиливать секрецию адреналина изолированными надпочечниками. Питание их кровью из панкреатодуоденальной вены или перфузия Рингеровским раствором с инсулином приводит к усиленному выделению адреналина. Почему этот эффект инсулина не проявляется в целом организме, где, как мы видели, денервация надпочечников ведет к отсутствию гиперсекреции адреналина в ответ на введение инсулина, сказать трудно. Быть может, для осуществления



этой формы корреляции между поджелудочной железой и надпочечниками требуются дозы инсулина, гораздо большие, чем те, которые вводятся целому животному. Дальнейшее использование методики изолированного надпочечника, разработанной школой Н. П. Кравкова с привлечением новейших способов определения адреналина, является весьма желательным.

Существует, по-видимому, еще один механизм, усиливающий секрецию адреналина надпочечниками в условиях гипогликемии. Люке (Luske, 1934) считает, что гипофиз в ответ на введение инсулина выделяет особое вещество — контраинсулярный гормон. Гормон этот попадает в спинномозговой канал и может быть обнаружен в спинномозговой жидкости. Точкой приложения его являются нервные центры, которые посылают соответствующие импульсы к надпочечникам. Денервация надпочечников или удаление их лишает контраинсулярный гормон его действительности. В более поздних работах Люке и его сотрудники (Luske и. Werner, 1938a, 1938b; Luske и. Koch, 1938a, 1938b) пришли к выводу, что выделение контраинсулярного гормона в ответ на гипогликемию также является результатом не непосредственного влияния пониженной концентрации глюкозы на железистые элементы передней доли мозгового придатка, а результатом влияния гипогликемии на мозговые центры. К такому выводу они пришли на основании опытов с сомнифеном, который относится к «стволовым» наркотикам. В этом случае авторы не могли обнаружить в спинномозговой жидкости контраинсулярного гормона. Данные Люке требуют дальнейшего подтверждения.

Если мобилизация симпатической нервной системы и гиперсекреции адреналина в ответ на развившуюся гипогликемию не вызывает сомнения, то по вопросу о роли этой реакции мнения авторов расходятся. Первоначально, в согласии с учением Кеннона о симпатoadреналовой системе как основном механизме, пускаемом в ход при критических обстоятельствах (emergency mechanism), единодушно принималось, что именно этому механизму организм обязан выходу из гипогликемии или во всяком случае что он играет наиболее существенную роль в ее ликвидации. Такая точка зрения подтверждалась фактическими данными, полученными в дальнейших исследованиях. В целом ряде работ было показано, что удаление надпочечников, их демедулляция или денервация ведет к более тяжелым последствиям инсулиновой гипогликемии и более медленному выходу из нее (Cannon et al., 1924; Britton et al., 1928; Berg и. Zucker, 1937; Crandall и. Cherry, 1939, и др.). Аналогичные последствия влечет за собой и исключение симпатической нервной системы хирургическим путем (Dworkin, 1931; McDonough, 1939) или при помощи фармакологических средств (Schlossberg et al., 1933; Schachter, 1951). В последнее



время, однако, стали раздаваться голоса, что роль симпатoadrenalового механизма в борьбе с гипогликемией переоценивается, а некоторые авторы эту роль вообще стали отрицать. Причиной такого скепсиса явился ряд работ, в которых авторы нашли, что кривые гипогликемии у людей с нарушенной функцией надпочечников или даже лишенных их (Ginsburg a. Paton, 1956; Luft a. Euler, 1957), а также с выключенной симпатической нервной системой (Billington et al., 1954; French a. Kilpatrick, 1955) ничем не отличаются от кривых нормы. При этом, как показали Луфт и Эйлер, речь идет о случаях, когда увеличенной секреции адреналина в условиях гипогликемии действительно не происходит. Представленные данные очень убедительны, однако они ни в какой мере не означают, что выделение адреналина в ответ на инсулиновую гипогликемию является со стороны организма актом бесполезным, не имеющим в борьбе с ней существенного значения.

Мы хорошо знаем, что адреналин стимулирует гликогенолиз, и поскольку в нормальном организме при питактных надпочечниках и целостной симпатической нервной системе он в условиях гипогликемии секретируется в увеличенном количестве, то, надо полагать, он способствует интенсификации образования глюкозы в печени и выходу из гипогликемии. Известно, что инъекция значительной дозы адреналина извне является эффективным средством устранения гипогликемии. Конечно, результаты такой инъекции и эффект секреции небольших количеств гормона собственными надпочечниками не должны быть идентичны, но трудно себе представить, что такая секреция совершенно недействительна. В исследованиях, о которых только что шла речь, применялись сравнительно небольшие дозы инсулина (как правило, 0.1 ед./кг). Возможно, что при таких дозах добавочно секретируемый адреналин и не вносит существенного ускорения в нормализацию гликемии, но это не значит, что он не имеет значения при больших дозах. В этом отношении показательна работа Шлоссберга и соавторов (см. стр. 232). Малые дозы инсулина не вызывают у симпатэктомизированных животных каких-либо особенно тягостных симптомов, и возвращение уровня гликемии к норме происходит у них примерно в тот же срок, что и у питактных животных. Однако введение относительно большой дозы (0.5 ед./кг) инсулина ведет у оперированных животных к гораздо более тяжелым проявлениям гипогликемии, чем у здоровых животных. Данные Шлоссберга и соавторов вполне совпадают с результатами исследования Дворкина и Мак-Доноу (см. стр. 232). Берг и Цукер (см. стр. 232) также нашли, что у кошек с перерезанными чревными нервами гипогликемические симптомы при введении 2.0 ед. инсулина могут достигать значительно большей интенсивности, чем у кошек с нетронутыми нервами, хотя содержа-



ние сахара в крови падает у оперированных животных лишь не на много ниже, чем у контрольных, и возвращается к норме лишь с небольшой задержкой.

В какой мере значение симпатической нервной системы в борьбе с гипогликемией сводится только к гиперсекреции адреналина? В главе IV мы подробно разобрали возможность стимуляции гликогенолиза в печени непосредственно нервной системой. Такая стимуляция вполне возможна, но все же она уступает по своей интенсивности стимуляции, осуществляемой при посредстве надпочечников. Там, правда, речь шла о возбуждении симпатических нервов оперативным воздействием (уколом в дно четвертого желудочка). Но так как и в случае борьбы с гипогликемией эффекторный механизм тот же самый — симпатoadреналовая система, то вряд ли непосредственное влияние нервов на печень может иметь и в данном случае особенно большое значение; главная роль в этом механизме и здесь, по всей вероятности, принадлежит надпочечникам.

Мы, таким образом, не склонны умалять значение симпатoadреналовой системы для нормализации содержания сахара в крови в условиях гипогликемии. Однако нельзя, конечно, думать, что этот механизм является единственным орудием организма в борьбе с гипогликемией. Приведенные факты достаточно убедительно говорят, что это не так. При сравнительно небольших дозах инсулина и при выключенной симпатoadреналовой системе организм справляется с задачей и без нее, в его распоряжении имеются и другие факторы, нормализующие гликемию.

Прежде всего, не следует забывать о местном гомеостатическом механизме печени. Всякое падение концентрации глюкозы в крови влечет за собой автоматическое увеличение секреции ее печенью (см. главу II). Правда, инсулин подавляет этот процесс, и это в какой-то мере и вызывает гипогликемию. Но она обусловлена не только подавлением гликогенолиза в печени, а также усиленным поглощением глюкозы в тканях. Влияние гипогликемии на печень может поэтому преодолеть влияние на нее инсулина. Кроме того, инсулин, как известно, довольно быстро подвергается разрушению в печени, так что непосредственное влияние его на печень постепенно ослабевает. Все это дает возможность местному гомеостатическому механизму печени проявить свое действие. Адреналин лишь способствует регуляторной функции печени, но не является для нее необходимым.

Следует, далее, напомнить, что в распоряжении организма имеется еще один гликогенолитический гормон, помимо адреналина, — глюкагон. Хотя мы еще очень мало знаем о физиологических факторах, стимулирующих секрецию его, но можно предполагать, что одним из них является понижение содержания сахара



в крови (Foà et al., 1952; Foà, 1956). Мак-Граз и Снедекор (MacGrath a. Snedecor, 1953) констатировали увеличенное содержание глюкагона в поджелудочной железе у животных, подвергнутых действию инсулина.

Наряду с островками Лангерганса и мозговым слоем надпочечников в борьбу с гипогликемией вовлекаются и другие железы внутренней секреции. Имеется достаточно данных, свидетельствующих об участии в этой реакции коркового вещества надпочечников и передней доли гипофиза. В главе V были коротко изложены современные представления о роли этих эндокринных желез в регуляции углеводного обмена. С одной стороны, деятельность их направлена на увеличение запасов гликогена в печени путем усиления процесса образования углеводов (гликонеогенез), с другой — на торможение поглощения глюкозы периферическими тканями. И та, и другая сторона их деятельности препятствует развитию гипогликемии и благоприятствует выходу из нее, если она развилась. Без достаточного запаса гликогена в печени местный гомеостатический механизм был бы бессильен. Малоэффективным оказалось бы и вмешательство симпатoadреналовой системы. Естественно, что состояние аденогипофиза и коркового вещества надпочечников не может не отразиться на способности организма противостоять гипогликемии.

Возникает, однако, вопрос, необходимо ли нормальное функционирование гипофизарно-кортикального аппарата только для того, чтобы другие гомеостатические приборы должным образом могли реагировать на гипогликемию, или и сам он включается в реакцию на инсулин и активизирует свою деятельность в условиях понижения содержания сахара в крови? По-видимому, последнее предположение более правильно. Это особенно относится к тем случаям, когда инсулин вводится повторно. Ведь мы имеем дело с одной из форм напряжения (stress), в реакции на которое гипофизарно-кортикальный аппарат принимает активное участие. И действительно, как показали Гершберг и Лонг (Gershberg a. Long, 1948), инсулин вызывает падение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках, что служит свидетельством повышенной функции их коркового вещества. Дурри (Dury, 1950a) нашел, что инсулин, как и адреналин, вызывает у крыс эозинопению, что также свидетельствует о повышенной функции коры надпочечников. Правда, инсулиновая эозинопения отсутствует после демедулляции надпочечников (Dury, 1950b); она, таким образом, является лишь одним из следствий добавочной секреции адреналина. Последний, по-видимому, стимулирует деятельность коры надпочечников через гипофиз (Long a. Fry, 1945). Однако это свидетельствует лишь о сложном пути вовлечения в реакцию коры надпочечников. Наконец, гистологические дан-



ные также говорят в пользу усиления ее деятельности в условиях инсулиновой гипогликемии (Steeple a. Jensen, 1949). Таким образом, и мозговой, и корковый слой надпочечников вовлекаются при гипогликемии в реакцию. Не удивительно поэтому, что при повторном введении инсулина железа эта оказывается отчетливо гипертрофированной (Кан, 1936; Vogt, 1947). То же было показано Риддлом и сотрудниками (Riddle et al., 1924) на голубях, а Р. С. Лейбсон (1960) на куриных эмбрионах (см. главу VIII).

Что касается гипофиза, то выше были приведены результаты исследования Люке относительно выделения им в ответ на гипогликемию контраинсулярного гормона, стимулирующего деятельность мозгового слоя надпочечников. Но этим реакция гипофиза на гипогликемию вряд ли ограничивается. По всей вероятности, и другие гормоны гипофиза — АКГГ и в особенности соматотрофный гормон — вовлекаются в действие. К. З. Кан (1936) при повторном введении инсулина нашла отчетливые гистологические изменения в гипофизе.

Мы не располагаем какими-либо данными, указывающими на изменение деятельности щитовидной железы в условиях инсулиновой гипогликемии, но опыты показывают, что чувствительность к нему у тиреоидэктомированных животных повышена (Родкина, 1956).

Мы видим, таким образом, что исход гликемической реакции на инсулин определяется многими факторами. Он определяется предшествующим состоянием эндокринных желез, которые, с одной стороны, влияют на чувствительность тканей к инсулину, а с другой — создают условия для большей или меньшей способности печени противодействовать гипогликемии. Он определяется мобилизационной готовностью симпатoadреналовой системы и других контраинсулярных механизмов, которые организм пускает в ход при понижении содержания сахара в крови. Эта мобилизационная готовность в свою очередь зависит от функционального состояния вегетативных центров и контролирующих их высших аппаратов — коры мозга и мозжечка.

Если принять во внимание все сказанное, то не приходится удивляться, что в чувствительности организма к инсулину существуют большие различия в зависимости от индивидуальных особенностей организма, а также различных болезненных явлений. Отражаются на чувствительности к инсулину также условия внешней среды и т. д.

На всех этих конкретных обстоятельствах мы должны коротко остановиться. Однако прежде чем к ним перейти, необходимо более точно сформулировать понятие чувствительности к инсулину. Отдельные авторы вкладывают в это понятие различное содержание, и это являлось источником недоразумений. В пре-



дыдущем изложении мы фиксировали наше внимание на вызванной инсулином гипогликемии. Мы говорили о ней как о суммарном процессе и пытались выяснить, каковы те силы, которые пускаются в ход организмом для того, чтобы ей противодействовать. Таким образом, интенсивность гипогликемии, ее глубина и длительность определяются этими противодействующими ей силами. Но, с другой стороны, очевидно, что она зависит также от способности тканей, главным образом мышц и печени, реагировать на инсулин. Чем их реактивность к инсулину больше, тем в большей степени при прочих равных условиях понизится содержание сахара в крови. Физиологический и биохимический механизмы этого понижения были нами подробно рассмотрены в главе V. Таким образом, суммарная реакция организма на инсулин, проявляющаяся в гипогликемии, складывается из двух компонентов — из чувствительности тканей к инсулину и из способности организма противодействовать гипогликемии. Вызывая понижение содержания сахара в крови и следя за его течением, мы не имеем возможности сказать, чем в данном конкретном случае определяется ход кривой: реактивностью ли тканей или реакцией организма на гипогликемию. Этот вопрос мы должны решать по целому ряду других показателей. Тем не менее такое определение суммарной чувствительности организма к инсулину представляет большой интерес и является наиболее простой формой, к которой часто прибегают в эксперименте и в клинике. Обычно для этой цели вводят сравнительно небольшие дозы инсулина подкожно или внутривенно. В клинике при первом испытании лучше всего пользоваться совсем небольшой дозой, например 4 ед. Если больной не слишком чувствителен к инсулину, то можно несколько повысить дозу (Баранов и др., 1959). Чаще всего вводят 0.1 ед./кг.

Однако не все согласны с таким способом определения чувствительности к инсулину. Некоторые авторы считают более ценным определение того компонента чувствительности, который зависит от непосредственной реакции тканей на гормон. Под чувствительностью к инсулину они понимают только этот компонент. С таким пониманием трудно согласиться. В организме мы всегда сталкиваемся с целостной реакцией, куда входят различные элементы ее. Однако во многих случаях в клинике и в эксперименте для анализа ее целесообразно определять чувствительность к инсулину в условиях, когда вторичная реакция на гипогликемию устранена или хотя бы максимально ограничена. С этой целью инсулин вводится с глюкозой. О чувствительности к гормону судят по тому, насколько он подавляет гипергликемию. Такой метод определения чувствительности к инсулину был предложен Химсворсом в целях разделения диабетиков на чувствительных к ин-



сулину и нечувствительных (Himsworth, 1936, 1949; Himsworth a. Kerr, 1939; Lazarus a. Volk, 1952; подробнее о проведении проб по Химсворсу и другим авторам см.: Баранов и др., 1959).

Необходимо, наконец, упомянуть, что некоторые авторы судят о чувствительности к инсулину по разнообразным проявлениям гипогликемии: судорогам, падению температуры и т. д. Такое понимание является весьма условным. По существу, в этих случаях определяется не чувствительность организма к инсулину, а чувствительность нервной системы к гипогликемии. Эта чувствительность может быть в зависимости от обстоятельств весьма различной, даже при одинаковом понижении содержания сахара в крови. С другой стороны, могут наблюдаться сходные симптомы при совершенно различном уровне гликемии.

В дальнейшем, говоря о чувствительности к инсулину, мы будем иметь в виду суммарную чувствительность, проявляющуюся в гипогликемической реакции и определяемую по кривым гипогликемии, полученным в ответ на введение инсулина. Мы не будем делать различия между чувствительностью к гормону и реактивностью и будем понимать под ними одно и то же.

Остановимся прежде всего на индивидуальных различиях в чувствительности к инсулину. Вопрос о существовании таких различий возник вскоре же после открытия гормона. Штросс и Вьеховский (Stross u. Wiechowski, 1924) на основании выполненных ими опытов пришли к выводу, что кролики по своей чувствительности к инсулину проявляют отчетливые индивидуальные различия и что у одной и той же особи эта чувствительность постоянна. Против этого вывода решительно выступили Лакер и Де Йонг (Laquer u. de Jongh, 1925), которые заключили, что внутриндивидуальные различия в чувствительности к инсулину у кроликов не меньше, чем межиндивидуальные. Противоречивые данные были получены и в отношении других видов животных и человека. И хотя Фальта (Falta, 1936) и высказал мнение, что определенная степень чувствительности к инсулину или, иначе говоря, сопротивляемости ему является особенностью, свойственной каждому индивидууму, такой взгляд разделяется далеко не всеми исследователями.

Расхождение результатов исследований частично объясняется различными методами, которыми пользовались отдельные ученые для определения чувствительности к инсулину. Далее, не все авторы учитывали влияние повторных инъекций. Как мы увидим ниже, степень гипогликемии при повторном введении инсулина меняется. Наконец, на чувствительность к инсулину влияют самые различные условия. Так, очень большое влияние на нее оказывает предшествующее питание (Abderhalden u. Wertheimer, 1924; Утевский, 1926; Himsworth, 1934; Roberts a. Samuels, 1943;



Selye, 1946; Розовская, 1947, и др.). Имеют значение и другие факторы: атмосферное давление и температура воздуха (Johlin, 1944; Янкелевич, 1960), содержание кислорода в окружающей среде (Glickman a. Gellhorn, 1938) и т. п. Естественно, что для решения вопроса о существовании индивидуальных вариаций в чувствительности к инсулину соблюдение тождества условий при испытании как одной и той же особи, так и разных является обязательным. В то же время оно далеко не всегда достижимо. Это особенно относится к исследованиям, проводимым на людях.

Значительный интерес представляет попытка связать чувствительность к инсулину с конституциональными особенностями человека. Такая попытка была сделана Хиршем (Hirsch, 1935b). Автор исходил из деления людей по Кречмеру на пикников, атлетов и лептосомиков. Не совсем, однако, ясно, в какой мере обнаруженные им отличия действительно связаны непосредственно с конституциональными свойствами и в какой мере они обусловлены тем, что лица, принадлежащие к разным группам, склонны к различному питанию, а это может отразиться на чувствительности к инсулину.

Вопрос об индивидуальной чувствительности к инсулину был изучен нами на собаках (Лейбсон, 1953, 1954a). Все подопытные животные находились в одинаковых условиях содержания и на одинаковом пищевом режиме. Животным вводился инсулин подкожно в дозе 0.1 ед./кг. На каждой собаке исследования проводились 2—3 раза, иногда больше. Между отдельными испытаниями делались перерывы в 2—3 дня. Эксперименты не оставляют сомнения в том, что отдельные собаки по-разному реагируют на одну и ту же дозу инсулина. У одних содержание сахара в крови падает сильно, у других незначительно. Так как собаки были обследованы с точки зрения принадлежности их к тому или иному типу нервной системы, то представляло интерес выяснить, имеется ли какая-либо связь между индивидуальными особенностями гликемической реакции и типом нервной системы. Оказалось, что между собаками сильного типа и слабой системы. Оказалось, что между собаками сильного типа и слабой в смысле чувствительности их к инсулину имеются лишь незначительные различия. Однако среди собак сильного типа можно было установить определенную связь между чувствительностью к инсулину и подвижностью нервных процессов.

У собак с высокой подвижностью нервных процессов одна и та же доза инсулина вызывает более значительное падение, чем у собак с инертной нервной системой (рис. 26). Корреляция между этими особенностями животных могла быть вычислена математически, если за показатель чувствительности к инсулину был принят самый низкий уровень, до которого у данного животного опускалось после введения инсулина содержание сахара



в крови, а подвижность нервных процессов оценивалась по пятибалльной системе, в зависимости от числа опытов, которые надо было поставить для завершения переделки стереотипа. Расчет показал, что коэффициент корреляции между этими показателями достаточно высок (0.85), т. е. чем выше подвижность нервных процессов, тем чувствительнее животные к инсулину (рис. 27).

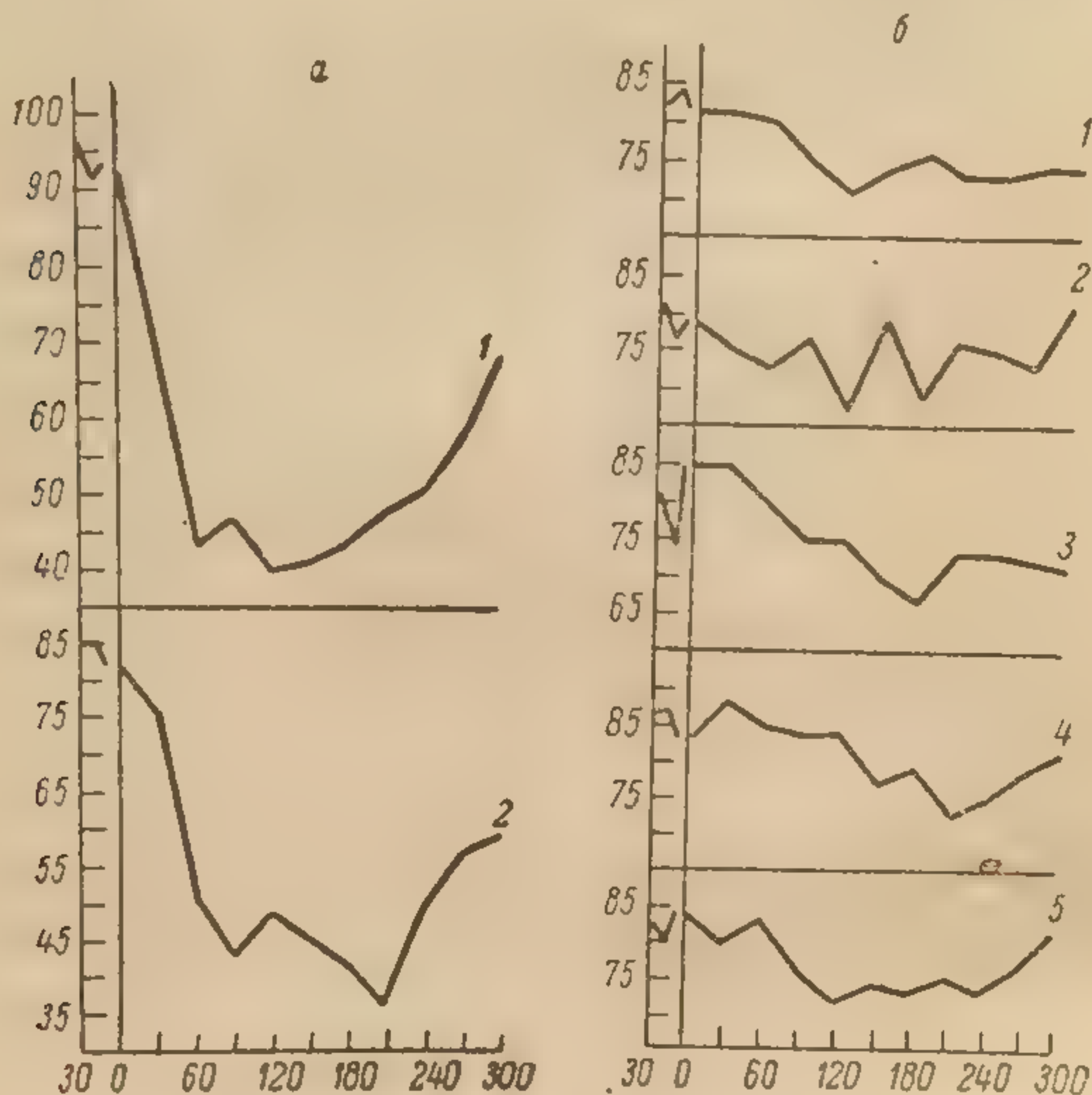


Рис. 26. Инсулиновая гипогликемия у собак сильного типа нервной системы, но с различной подвижностью нервных процессов. (Л. Г. Лейбсон, 1954а).

а — у сангвиника; б — у флегматика. По оси абсцисс — время (в мин.); по оси ординат — содержание сахара в крови (в мг%). о — введение инсулина (0.1 ед./кг). 1—5 — различные опыты.

Чем объяснить такую зависимость? Из различных предположений было отдано предпочтение следующему. Животные с высокой подвижностью нервных процессов менее тщательно охраняют постоянство своей внутренней среды. Они мобилизуют средства, противодействующие гипогликемии и возвращающие содержание сахара в крови к нормальному уровню только тогда, когда оно опустилось довольно низко. В то же время собаки с инертными нервными процессами не допускают значительного падения



содержания сахара в крови. Их нервная система не приспособлена к колебаниям не только внешней, но и внутренней среды. В какой мере это толкование является обоснованным, смогут решить лишь дальнейшие опыты.

В связи с нашими исследованиями нельзя не упомянуть об экспериментах Д. Е. Янкелевич (1955), которая показала, что реактивность организма в большой мере зависит от состояния высших отделов центральной нервной системы.

Очень большое число исследований посвящено определению чувствительности к инсулину у больных. Эти исследования проводились преимущественно на диабетиках и на шизофрениках. Что касается диабетиков, то уже вскоре после введения инсулина в терапевтической практике рядом исследователей было обращено внимание на исключительно низкую чувствительность к инсулину или, другими словами, высокую сопротивляемость ему у некоторых больных. На основании этих фактов Химсворс (Himsworth, 1936) предложил делить диабетиков на чувствительных и нечувствительных к инсулину. В настоящее время

условно принято понимать под высокой сопротивляемостью к инсулину случаи, когда больной не реагирует на 200 ед. инсулина. Однако описаны факты, когда сопротивляемость достигает значительно большей степени: у больных не удается вызвать эффекта при введении им нескольких тысяч и даже нескольких десятков тысяч единиц инсулина! Такая высокая сопротивляемость инсулину наблюдается не только при диабете, но и при других заболеваниях, в частности при шизофрении (Haunz, 1949; Davidson a. Eddleman, 1950; Hampton et al., 1956, и др.). Каким образом следует объяснять подобную колоссальную сопротивляемость организма дей-

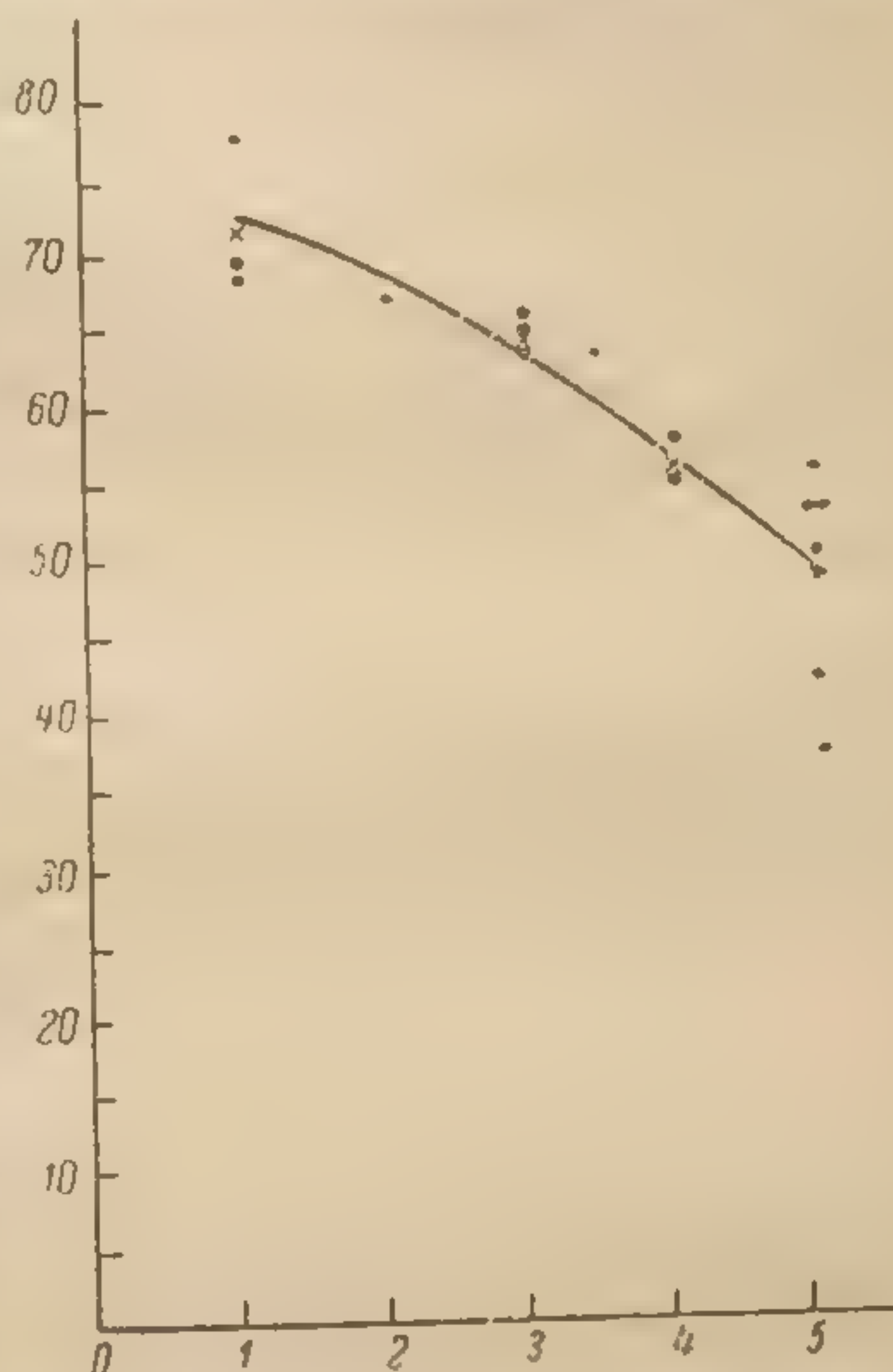


Рис. 27. Зависимость между подвижностью нервных процессов и чувствительностью к инсулину. (По данным работы Л. Г. Лейбсон, 1954а).

По оси абсцисс — подвижность нервных процессов; по оси ординат — чувствительность к инсулину. Объяснение см. в тексте.



вию инсулина? По этому вопросу могут быть высказаны лишь отдельные предположения, излагать которые здесь нет возможности.

Большой интерес, как практический, так и теоретический, представляет вопрос об изменении чувствительности к инсулину при повторном его введении.

В то время как ряд клиницистов полагает, что при повторном применении инсулина развивается привыкание (Main-

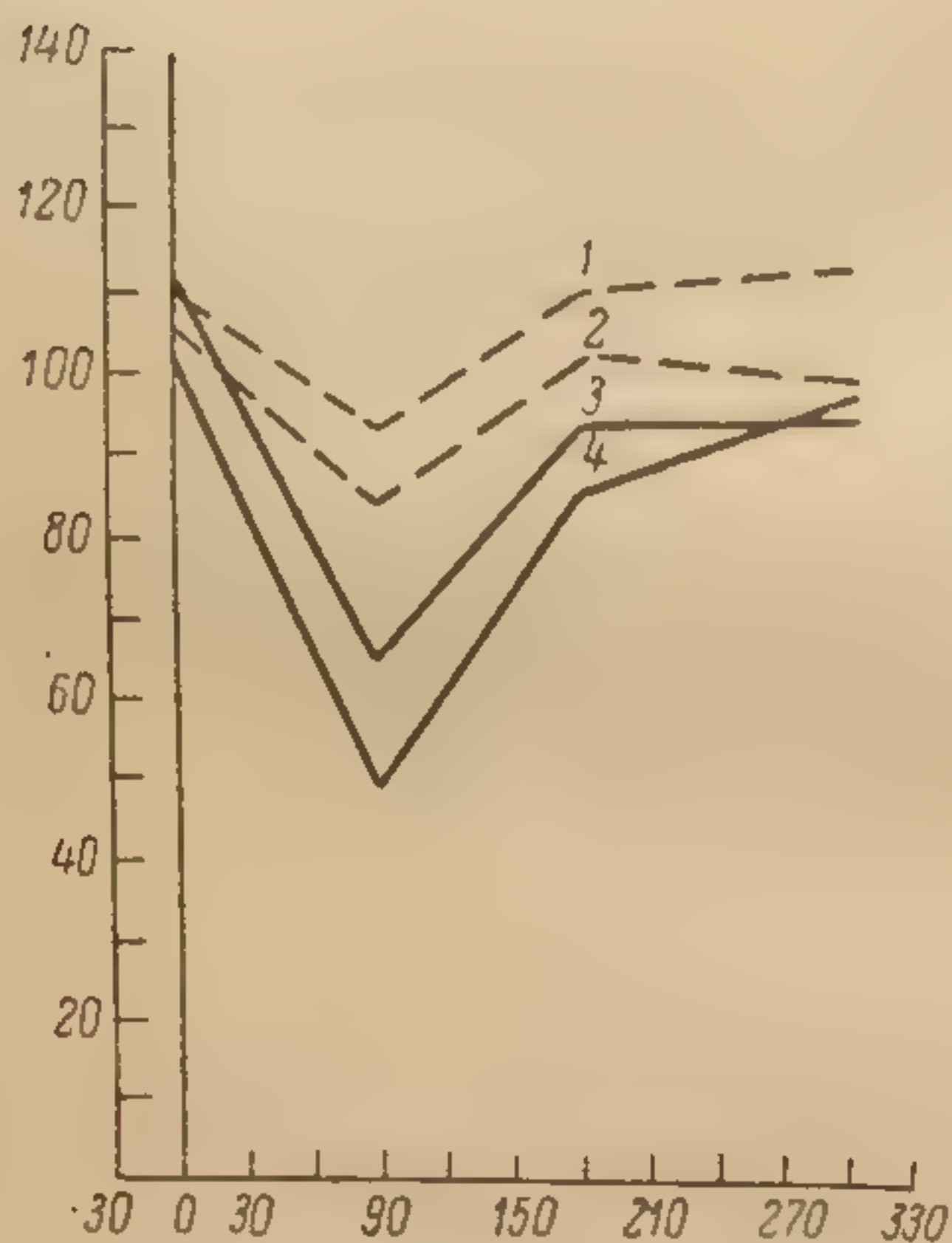


Рис. 28. Влияние повторного введения инсулина развивающимся кроликам одного и того же помета на инсулиновую гипогликемию.

1 и 2 — контрольные; 3 и 4 — «инсулиновые» кролики (через 8 месяцев после начала систематического введения инсулина). Остальные обозначения те же, что на рис. 27.

повторного введения. Корвин (Corwin, 1938), производя опыты на собаках, обратил внимание на то, что при повторном введении инсулина судороги наступают в последующие дни раньше и от меньшей дозы, чем в предшествующие. Он утверждает, однако, что степень гипогликемии при этом вовсе не увеличивается. Это является лишней иллюстрацией высказанного выше положения, что необходимо строго различать чувствительность к инсулину, определенную по гипогликемическому эффекту и по судорожному.

zer u. Joël, 1935; Rosenberg, 1935; Falta, 1936), другие исследователи, как клиницисты, так и экспериментаторы, приводят убедительные данные в пользу повышения чувствительности к нему. Так, П. М. Беляев (1939, 1947) систематически вводил инсулин щенятам и взрослым собакам и нашел, что кривые гипогликемии становятся постепенно более выраженными, пока не достигнут максимума. Обертэн и соавторы (Aubertin et al., 1938) нашли, что у собак, которым повторно вводился инсулин, понижение содержания сахара в крови в ответ на его введение было более интенсивным, чем у контрольных животных. В. Г. Баранов (1935б, 1939б), исходя из клинических наблюдений, что у диабетиков в результате введения инсулина происходит повышение чувствительности к нему, предпринял опыты на собаках, лишенных поджелудочной железы. Как оказалось, у таких собак можно также констатировать повышение чувствительности к инсулину в результате его



М. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон сообщили на 2-й годичной сессии Института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности, состоявшейся в 1947 г. в Колтушах, результаты повторного введения инсулина развивающимся и взрослым кроликам. Опыты на растущих кроликах проводились на шести пометах, каждый из которых был разделен на две группы. Одной группе систематически, 3 раза в неделю в течение 6—8 месяцев, начиная с самого раннего возраста, вводился инсулин. Дозы для повторного введения подбирались такие, которые, как правило, не вызывали судорог. Другой, контрольной, группе вводился в тех же условиях физиологический раствор. Для оценки чувствительности к инсулину кроликам обеих групп вводилась небольшая доза его. Опыты показали, что многомесячное систематическое введение инсулина развивающимся животным приводит к отчетливому увеличению чувствительности их к гормону (рис. 28). Кривые гипогликемии оказываются у них более резко выраженными, чем у контрольных особей, принадлежащих к тому же помету. Это изменение чувствительности к инсулину держалось стойко. Оно могло быть обнаружено еще через 8 месяцев после прекращения систематического введения (рис. 29).

Повышенная реактивность к инсулину в результате его повторного введения была подтверждена нами и в опытах на взрослых животных. Следует отметить, что степень изменения была выражена у разных животных неодинаково. В этом отношении могли быть констатированы явные индивидуальные различия.

Д. Е. Янкелевич (1949) вводила собакам дважды в день в течение 9—14 месяцев сравнительно небольшие дозы инсулина. Она пришла к заключению, что чувствительность к инсулину в первые месяцы повышается, а затем возвращается к исходной и становится по сравнению с ней даже менее выраженной. Таким образом, по данным Янкелевич, длительность повторных введений инсулина является одним из факторов, определяющих исход опытов.

Нами было проведено изучение этого вопроса на шести собаках, у которых ранее была определена чувствительность к инсулину. Как оказалось, результат повторного введения был у разных собак неодинаков (Лейбсон, 1953, 1956). У одних из них повторное введение инсулина вызывало отчетливое увеличение чувствительности к гормону, у других, наоборот, уменьшение. Наконец, у третьих она не изменялась или менялась незначительно. Чем же объяснить наблюдавшиеся индивидуальные различия? Следует ли рассматривать их как случайные или подчиненные определенной закономерности? Сопоставление полученных данных с типологической характеристикой подопытных животных дает на этот вопрос совершенно четкий ответ. Три из шести исследованных собак,



именно те, у которых наблюдалось выраженное повышение чувствительности к инсулину, принадлежат к слабому типу нервной системы (рис. 30).

У трех собак, принадлежащих к сильному типу нервной системы, повторное введение инсулина либо приводило к уменьше-

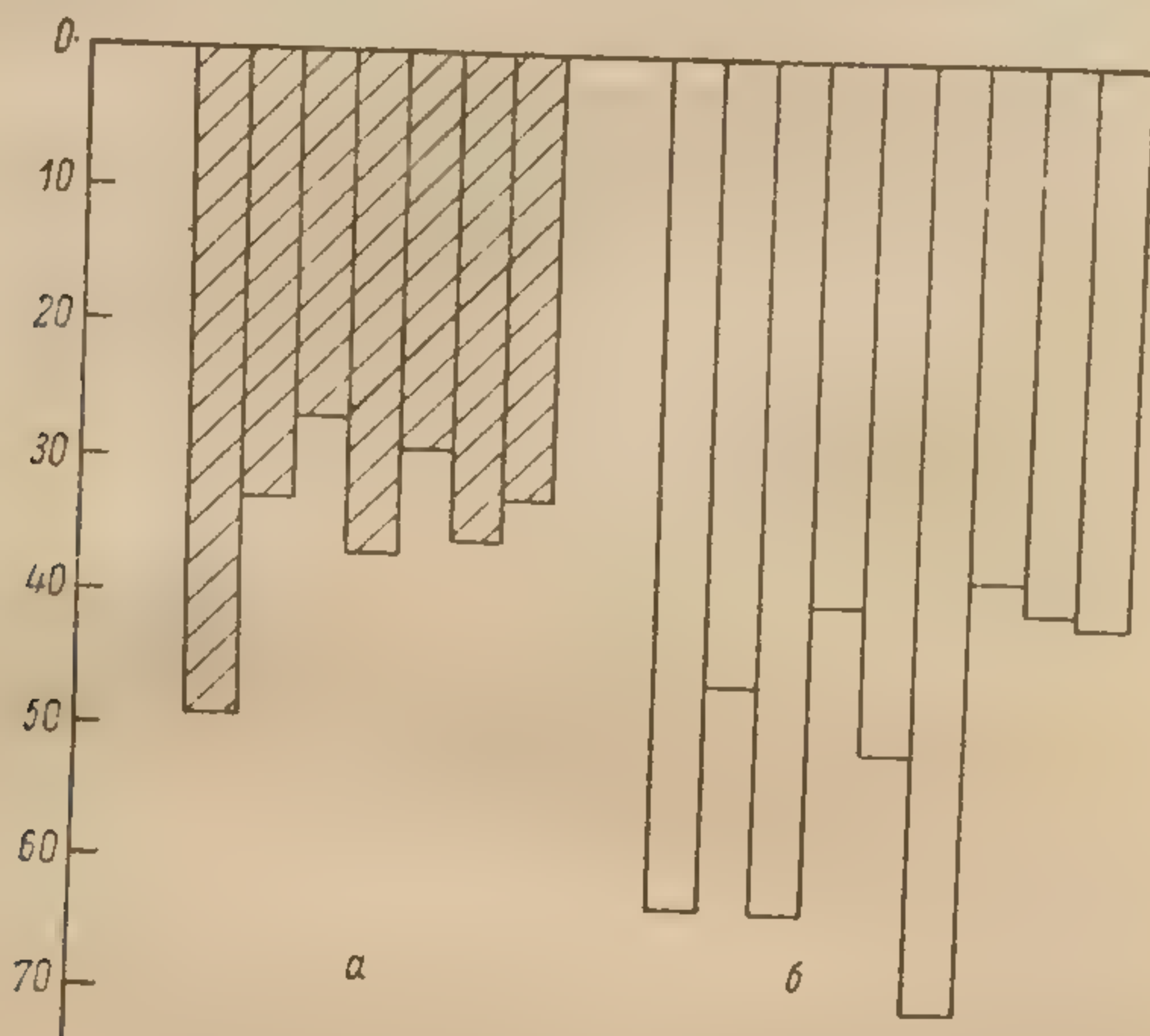


Рис. 29. Инсулиновая гипогликемия у контрольных (а) и «инсулиновых» (б) кроликов (через 8 месяцев после прекращения систематического введения инсулина).

Длина столбиков — интенсивность падения сахара в крови (в мг%).

нию чувствительности (Попчик, рис. 31, а), либо почти не отражалось на гипогликемической реакции (Осел, рис. 31, б). Все же у Осла была отмечена одна особенность, которая раньше не наблюдалась и проявилась на 30-м введении инсулина: содержание сахара в крови в первый момент после введения гормона оказалось повышенным и лишь затем стало уменьшаться (рис. 31, б, 2). Следует подчеркнуть, что эта собака с самого начала отличалась высокой чувствительностью к инсулину.

Если стоять на точке зрения, что указанные особенности в реакции собак на повторно вводимый инсулин обусловлены принадлежностью их к тому или иному типу высшей нервной деятельности, то все приведенные выше факты могут быть уложены в довольно стройную картину.



Гипогликемия, как подробно было изложено выше, вызывает мобилизацию сложных регуляторных механизмов, направленных к ее ликвидации. Видную роль среди них играет симпатическая нервная система, подчиненная высшему центральному регуляторному аппарату и вместе с тем контролирующая деятельность желез внутренней секреции, противодействующих гипогликемии. В тех случаях, когда систематическое введение инсулина приводит к повышению чувствительности к нему, можно предполагать, что активность соответствующих регуляторных механизмов в их противодействии гипогликемии становится меньше, чем до систематических инъекций. Трудно предполагать, что это уменьшение активности обусловлено выпадением какого-либо периферического звена. Правильнее предположить, что мы имеем дело с измененной реакцией со стороны центрального регуляторного аппарата. Иначе было бы нелегко объяснить, почему это изменение реакции связано с типом нервной системы животного.

Как следует толковать это уменьшенное противодействие гипогликемии со стороны соответствующих нервных приборов — как адаптацию или как функциональное истощение? Судя по тому, что оно наблюдается у собак слабого типа, второе предположение представляется нам более вероятным. С тем, что нервная система животных слабого типа плохо выдерживает любое напряжение, при изучении их высшей нервной деятельности приходится сталкиваться постоянно. Но с этим же мы сталкиваемся и при изучении их безусловной рефлекторной деятельности (Фуголь, 1941, 1952; Фольборт, 1946). Мы можем предполагать, что те регуляторные механизмы, которые пускаются в ход при инсулиновой гипогликемии, не выдерживают повторного напряжения и сравнительно быстро «сдают».

Совсем иная картина наблюдается у собак сильного типа. Напряжение аппарата, противодействующего гипогликемии, влечет за собой не его истощение, а наоборот, тренировку. На каждое

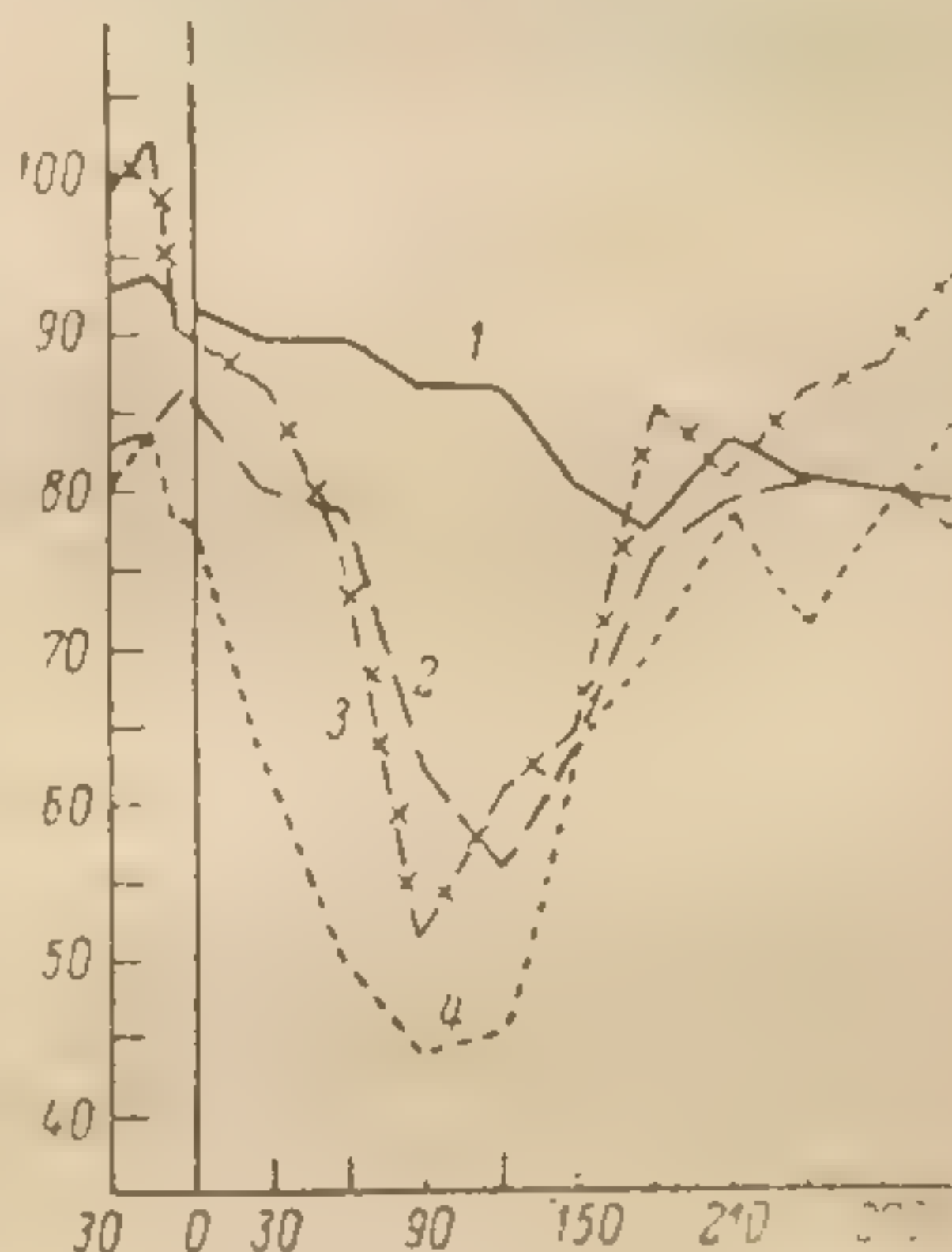


Рис. 30. Инсулиновая гипогликемия у собаки слабого типа (Батти) нервной системы. (Л. Г. Лейбсон, 1956).

1—4 — кривые гипогликемии после первого, второго, третьего и четвертого введения инсулина. Остальные обозначения те же, что на рис. 27.



последующее введение инсулина такие собаки отвечают не более выраженной гипогликемией, а менее выраженной. В конце концов, та доза, которая раньше вызвала гипогликемию, не только не сопровождается понижением содержания сахара в крови, но даже вызывает легкую гипергликемию. Является ли эта гипергликемия реакцией на не улавливаемое нами начальное понижение содержания сахара в крови или сама инъекция в силу образования временной связи становится сигналом, мобилизующим противогипогликемические механизмы, мы сказать не можем. Укажем только,

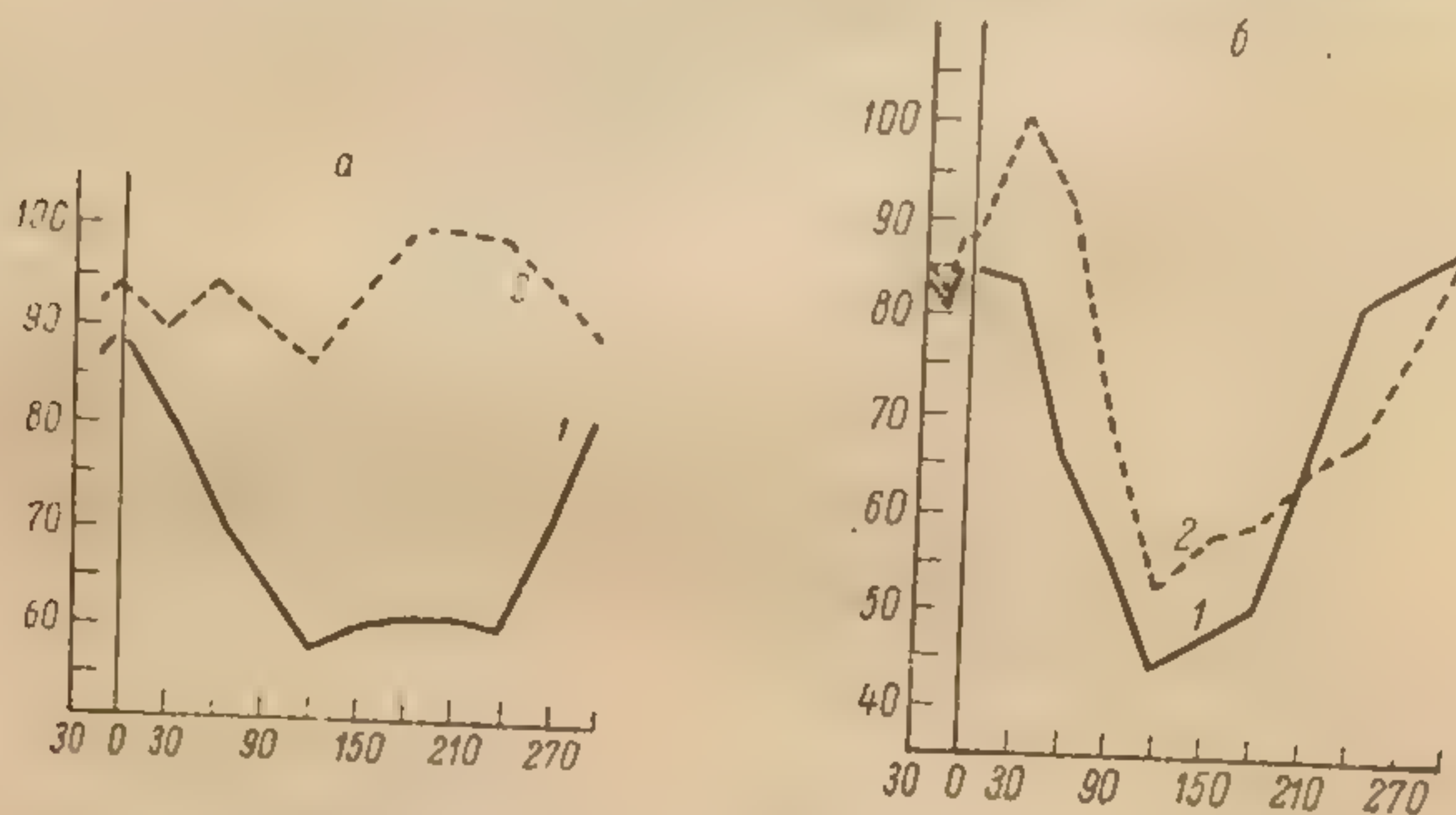


Рис. 31. Инсулиновая гипогликемия у собак сильного типа нервной системы. (Л. Г. Лейбсон, 1956).

а — Пончик: 1 — 1-е, 2 — 21-е введение инсулина; б — Осел: 1 — 14-е, 2 — 30-е введение инсулина. Остальные обозначения те же, что на рис. 27.

что введение собаке сильного типа (Пончик) физиологического раствора в тех же условиях опыта, на другой день после конечного введения инсулина никаких сдвигов в содержании сахара в крови не вызвало.

Но при таком толковании фактов не вполне ясным представляется то весьма небольшое понижение чувствительности к инсулину, которое мы наблюдали у другой собаки сильного типа — выраженного сангвиника (Осла) и полное отсутствие каких-либо изменений у третьей (Нельмы). Действительно, сначала казалось, что эти факты стоят в противоречии с нашим толкованием. Однако при более глубоком размышлении нетрудно убедиться, что это противоречие только кажущееся. В самом деле, собака Осел с самого начала опытов реагировала на инсулин резко выраженной гипогликемией, что может быть поставлено в связь со значительной подвижностью у нее нервных процессов. Мы объяснили это тем, что такие собаки легче переносят изменения внутренней среды,



в частности изменение уровня гликемии, чем собаки с инертными нервными процессами. Большее падение содержания сахара в крови происходит у них не потому, что они не в состоянии противодействовать гипогликемии, а потому, что они не нуждаются в мобилизации соответствующих ресурсов, направленных к ее ликвидации. Если это так, то естественно, что эти регуляторные механизмы у них никакой тренировке не подвергаются, и нет ничего удивительного в том, что они на многократное введение инсулина отвечают той же степенью гипогликемии, что и на однократное. Весьма возможно, что для того, чтобы вызвать у таких собак изменение реакции на инсулин, необходимо вводить им не те малые дозы, которые мы вводили, а несколько большие. Мы можем, далее, высказать предположение, что и для собак слабого типа может быть подобрана такая доза инсулина, которая при повторном введении не вызовет у них повышения чувствительности. Доза эта должна быть, по-видимому, гораздо меньше той, которая применялась нами.

Можно, следовательно, предполагать, что исход многократного введения инсулина зависит от целого ряда факторов. В зависимости от типа нервной системы одна и та же доза инсулина, повторно введенная, может вызвать либо повышение чувствительности к нему, либо понижение, либо не изменить чувствительность вовсе. С другой стороны, для каждого животного может быть подобрана такая доза инсулина, которая вызывает изменение чувствительности к нему в желательную сторону. Для собак сильного типа, с подвижными нервными процессами, обладающих высокой чувствительностью к инсулину, нужна сравнительно большая доза для того, чтобы вызвать у них понижение этой чувствительности. Для собак сильного типа, с недостаточно подвижными нервными процессами, у которых инсулин вызывает очень незначительное падение содержания сахара в крови, достаточно сравнительно небольшая доза для того, чтобы при повторном введении эффект оказался выражен еще менее резко. Наконец, для собак слабого типа доза эта должна быть очень мала, если вообще для них такая доза может быть подобрана.

Следует отметить, что наше представление о физиологической природе изменения чувствительности к инсулину под влиянием повторного введения его хорошо согласуется с точкой зрения В. Г. Барапова (1939б). Как указывалось выше, он при введении больших доз инсулина как больным диабетом, так и диабетическим животным наблюдал у них повышение чувствительности к инсулину. Однако в отдельных случаях и те и другие реагировали на последующие инъекции возрастающих доз инсулина не более, а менее интенсивно, чем на предыдущие. Только после того, как давалась доза, вызывающая отчетливую гипогликемию, чувстви-



тельность к инсулину возрастала. Баранов объяснил эти факты тем, что при постепенном увеличении дозы сначала вызывается усиление деятельности контринсулярного аппарата; после же больших доз и при развитии гипогликемического состояния, когда к этому аппарату предъявляются особенно большие требования, наступает его функциональное истощение. В понятие контринсулярного аппарата Баранов включает как нервные центры, так и подчиненные им железы внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, щитовидную железу).

Таким образом, как наблюдения на людях, больных диабетом, и диабетических животных, так и опыты на здоровых животных приводят к одному и тому же выводу: в результате многократного введения инсулина происходит сложная перестройка аппарата, регулирующего гликемию. Эта перестройка может носить самый различный характер в зависимости от типологических особенностей испытуемых, от вводимой дозы, от длительности периода повторных введений и у больных несомненно от формы и тяжести диабета.

Изложенные выше данные о типологических различиях в чувствительности к инсулину при однократном и многократном его введении, возможно, помогут также лучше понять и особенности реакции на инсулин у больных с нарушенной высшей нервной деятельностью.

Излагая данные о повторном введении инсулина, мы объяснили изменения чувствительности к нему перестройкой регуляторного аппарата и совсем не касались другого аспекта проблемы — способности тканей разрушать инсулин и способности организма вырабатывать на инсулин антитела. О том, что он такой способностью обладает, было упомянуто в главе V. На наш взгляд, однако, все описанные выше явления лучше объясняются с изложенных нами позиций. Трудно было бы иначе понять, почему после введения больших доз инсулина в конце концов удается почти всегда сломить сопротивление организма к нему и почему у одних индивидуумов повторное введение ведет к повышению чувствительности к гормону, а у других, наоборот, к уменьшению. Проблема выработки антител к инсулину требует специального рассмотрения и выходит за рамки нашего труда. Что касается изменения способности тканей и прежде всего печени при повторном введении инсулина разрушать его, то мы не располагаем по этому поводу какими-либо материалами.

#### Регуляция содержания сахара в крови в условиях эмоционального возбуждения

Мы рассмотрели, как осуществляется регуляция содержания сахара в крови в двух конкретных случаях — гипергликемии и гипогликемии. В обоих случаях мы попытались выяснить, при



помощи каких приемов организм достигает восстановления исходного уровня гликемии после того, как этот уровень оказался нарушенным.

Существуют, однако, обстоятельства, когда физиологические приспособления направлены не на возвращение содержания сахара в крови к нормальному уровню, а наоборот, к установлению его на ином, необычном уровне. В сущности, неясно, в какой мере те колебания гликемии, которые наблюдаются в обычных условиях, должны рассматриваться как проявление несовершенства регуляции и в какой мере, как постоянно меняющаяся установка сахара крови на новом уровне. Даже в тех случаях, когда отклонение гликемии от принятой нормы является, на первый взгляд, явным следствием неспособности рефлекторного аппарата отрегулировать нормальный уровень с достаточной быстротой, как например в случае поступления из кишечника большого количества сахара, мы, возможно, в какой-то мере имеем дело не с недостаточностью регуляции, а с временным рефлекторным смещением уровня гликемии, имеющим определенное физиологическое значение.

Одним из таких случаев закономерного смещения содержания сахара в крови является гипергликемия при эмоциональном возбуждении организма. В настоящее время не подлежит сомнению, что в эмоциональное возбуждение оказываются вовлеченными самые различные звенья нервной и эндокринной системы, а это в свою очередь приводит к изменению деятельности почти всех органов тела. Активно участвует в этой перестройке функций и аппарат, регулирующий гликемию.

Впервые Бэм и Гофман (Böhm и. Hoffmann, 1878) обнаружили, что у привязанных к экспериментальному станку кошек, у которых производились без наркоза сравнительно несложные операции (трахеотомия и др.), в моче появляется сахар. У некоторых животных сахар появлялся в моче при одном привязывании. Авторы называли поэтому этот вид гликозурии «Fesselungsdiabetes». Однако они сами убедились, что можно вызвать тот же эффект, не привязывая животных, а нанося им болевое раздражение.

Факт гликозурии и гипергликемии при привязывании животных был подтвержден и другими авторами. Наиболее обстоятельно этот факт был подвергнут изучению со стороны Кеннопа и его сотрудников (Cannon et al., 1911—1912). Эти авторы по возможности элиминировали фактор боли, привязывая животных к удобному, специально сконструированному станку. Тем не менее у животных сахар в моче появлялся. Время, через которое сахар обнаруживался в моче, было различным — от 30 мин. до 5 час. — и определялось поведением животных в станке. Чем спокойнее были кошки, привязанные к станку, тем больше времени требовалось для появления сахара в моче; наоборот, у кошек,



легко приходивших в возбужденное состояние, сахар появлялся очень быстро. Так как болевое раздражение, а также охлаждение животных были исключены, то авторы заключили, что само эмоциональное возбуждение может вызвать гипергликемию и гликозурию. Действительно, у трех кошек, которые вели себя в станке совершенно спокойно, сахар в моче не появлялся. Но если их сажали в клетку и показывали собаку, они начинали скалить зубы, выгибали спину и фырчали. Через некоторое время у них возникала гликозурия. В дальнейшем Кеннон и его сотрудники (Cannon, 1927) установили, что внешние проявления эмоции вовсе не обязательны для повышения сахара в крови и выделения его с мочой. Так, сахар в моче был обнаружен у четырех из десяти студентов, сдававших трудный экзамен. Был он обнаружен также у лиц, которые наблюдали игру в футбол и должны были заменить выбывших участников матча, но которые сами еще в игре не участвовали. В этих случаях авторы несомненно имели дело с эмоциями коркового происхождения, никак вовсе не проявлявшимися.

С другой стороны, известно, что животное может проявлять все признаки ярости без всякого участия высших отделов мозга. Так, Вудворс и Шеррингтон (Woodworth a. Sherrington, 1904) описали псевдоаффективные рефлексy у децеребрированных кошек, а Базетт и Пенфилд (Bazett a. Penfield, 1922) наблюдали те же реакции у хронических децеребрированных животных. Как показали Булатао и Кеннон (Bulatao a. Cannon, 1925), псевдоаффективные состояния, или, иначе говоря, состояния «ложной ярости» («sham rage»), также сопровождаются гипергликемией.

Мы сталкиваемся, следовательно, с тремя видами реакций организма, которые сопровождаются гипергликемией и гликозурией: реакцией на болевое раздражение, псевдоаффективным состоянием и истинным эмоциональным возбуждением. Эти реакции, несмотря на целый ряд сходных черт, отличаются друг от друга многими признаками, что и не удивительно, так как центральный координационный механизм их неодинаков. Различен и центральный механизм гипергликемии. При болевом раздражении, как мы знаем из главы IV, первый механизм, ответственный за рефлекторный подъем сахара, расположен на дне IV желудочка, сразу же позади от середины ножек моста и совсем близко от вазомоторного центра (Brooks, 1931). Для осуществления псевдоаффективного состояния, согласно Бэрду (Bard, 1928), должна оставаться нетронутой задняя часть промежуточного мозга. Очевидно, из этой части мозга исходят импульсы, проявляющиеся вовне в виде эмоции ярости и гнева. Эти импульсы распространяются, по-видимому, по всей подбугровой области, вовлекая в процесс эмоцио-



нального возбуждения и расположенные в ней вегетативные центры, в частности центры, регулирующие гликемию.

Однако в неповрежденном организме с сохраненными большими полушариями центры эмоциональной деятельности, расположенные в промежуточном мозгу, подчинены коре, которая снижает их возбудимость в отношении врожденных рефлекторных влияний и включает их в сложные условнорефлекторные реакции организма. При этом внешние проявления эмоций оказываются в большой мере заторможенными и у человека могут быть даже совсем сведены на нет. Вегетативные же спутники этих реакций подавляются в меньшей мере и дают себя знать в виде ускорения пульса, гипергликемии и других явлений.

Таким образом, в трех этажах центральной нервной системы могут возникать импульсы, порождающие в числе прочих вегетативных симптомов и гипергликемию. Это явление, конечно, нельзя рассматривать как случайное. Оно имеет определенный биологический смысл, который нетрудно понять, если вспомнить все, что было сказано в главе II о значении содержания в крови для деятельности органов и прежде всего для функции мышечной и нервной систем. Поэтому-то мы и оцениваем гипергликемию в этих случаях не как какое-то нарушение регуляции содержания сахара в крови, а как закономерное смещение этого уровня, как более высокую его установку.

Но каким образом столь различные центральные координационные механизмы приводят к одному и тому же явлению — гипергликемии? Очевидно, это возможно лишь благодаря тому, что во всех перечисленных случаях эффекторный механизм, осуществляющий гипергликемию, оказывается общим. Таким общим эффекторным механизмом является возбуждение симпатoadреналовой системы. В главе IV мы достаточно подробно остановились на роли этой системы в гипергликемии, вызванной уколом в продолговатый мозг. Клод Бернар, производя укол в эту область мозга, натолкнулся на центр, который в соответственных условиях приводит в действие симпатoadреналовую систему при самых различных состояниях организма (болевого раздражении, асфиксии и т. п.).

То, что центральный аппарат гипергликемии расположен в продолговатом мозгу, доказано, как мы видели выше, Бруксом. С другой стороны, Кеннон и Раппорт (Cannon a. Rapport, 1921) и Хуссей и Молипелли (Houssay et Molinelli, 1924) показали, что в продолговатом мозгу имеется нервный центр, возбуждение которого ведет к усиленному выделению адреналина; возбуждение этого центра и вызывает гиперсекрецию гормона, которую констатировали при раздражении чувствительных нервов Кеннон и Хоскинс (Cannon a. Hoskins, 1911).



Все эти факты находятся, таким образом, между собой в полной гармонии. Не совсем согласуется с набросанной только что картиной то, что, согласно Бруксу, локализация центра, ответственного за гипергликемию при раздражении афферентных нервов, не совпадает с локализацией, установленной Кенноном и Раппортом для медуллярного центра адреналиновой секреции. Брукс заключил на основании этого, что наряду с адреналиновым механизмом повышения содержания сахара в крови должен существовать и непосредственно нервный механизм. Такая возможность, как мы видели, не исключена. В. В. Оппель (19296) на основании иного рода опытов также пришел к заключению, что гипергликемия в условиях эмоционального возбуждения не может быть полностью сведена к гиперадреналинемии. Этот вопрос нуждается в дальнейшем экспериментальном выяснении.

Совершенно тот же эффекторный механизм, по-видимому, ответствен и за гипергликемию при «ложной ярости». То, что псевдоаффективные состояния сопровождаются разнообразными симпатическими эффектами, не подлежит сомнению. Достаточно указать на расширение зрачков, поднятие шерсти и тому подобные проявления этого состояния у животных. Гиперсекреция адреналина при «ложной ярости» доказана Кенноном и Бриттоном (Cannon a. Britton, 1925). Ими же доказана гиперсекреция адреналина и при истинных эмоциях. Не следует забывать, что в той же гипоталамической области, где обнаружены центры адреналиновой секреции, сосредоточен центральный аппарат симпатической нервной системы, и что секреторные центры надпочечников в промежуточном мозгу являются, быть может, не чем иным, как симпатическим центром, расположенным в этой области мозга. Очевидно, тот же механизм приводится в действие и при гипергликемии, связанной с эмоциональной реакцией коркового происхождения.

Мы видим, таким образом, что все те состояния организма, которые перечислены выше и которые сопровождаются гипергликемией, характеризуются возбуждением симпатической нервной системы и связанным с ним усиленным выделением адреналина. Гипергликемия является лишь одним из проявлений этого возбуждения симпатoadреналовой системы. Не подлежит, однако, сомнению, что изменения в углеводном обмене в результате мобилизации симпатической нервной системы не ограничиваются повышением уровня гликемии. Наоборот, повышение этого уровня следует рассматривать как мероприятие, направленное к удовлетворению новых потребностей, возникших в результате функциональной перестройки организма. Мы сталкиваемся, следовательно, в рассматриваемых нами случаях с одним из проявлений адаптационной функции нервной системы. Усиленная секреция адреналина



является лишь одним из способов, при помощи которого эта система достигает наибольшего эффекта, обеспечивая, в частности, организму повышение содержания сахара в крови.

Однако возбуждением симпатической нервной системы и гиперсекрецией адреналина не исчерпываются изменения, происходящие в вегетативной сфере при различных формах эмоционального возбуждения. Вовлеченными в реакцию оказываются и парасимпатическая нервная система, и другие железы внутренней секреции.

О сложности гуморальных сдвигов при болевом раздражении свидетельствует детальный анализ их, выполненный в лабораториях Л. А. Орбели (Орбели, 1933, 1938; Лейбсон, 1936; Дионесов, 1948, 1958). Особенно подробно была изучена рефлекторная анурия (Лейбсон, 1924, 1926; Гинецинский и Лейбсон, 1929; Михельсон, 1930, 1935, 1937; Данилов, 1934, 1941; Галицкая и Михельсон, 1937, и др.). Это изучение привело к выводу, что в условиях болевого раздражения происходит не только гиперфункция надпочечников, но и гипофиза. Роль же гипофиза в регуляции углеводного обмена, как мы видели, не подлежит сомнению. Правда, в исследованиях упомянутых авторов была показана гиперфункция задней доли мозгового придатка, в значительно меньшей степени участвующая в регуляции углеводного обмена. Но в других опытах, например в опытах М. Г. Закса и Н. И. Михельсон (1941), в которых исследовалось влияние болевого раздражения на половую функцию, была доказана и гиперфункция передней доли гипофиза. Принимая во внимание, что гипофиз, по-видимому, получает иннервацию от симпатической нервной системы, можно предполагать, что гиперфункция его также является следствием общего возбуждения симпатической нервной системы.

Иначе обстоит дело с гиперфункцией инсулярной железы. Эта железа, как мы знаем, иннервируется блуждающими нервами. Тем не менее и она, по-видимому, также усиливает секреторную деятельность в ответ на болевое раздражение. С. А. Щербаков и соавторы (1930, 1931) показали, что такое раздражение ведет после перевязки надпочечных вен не к гипергликемии, а к гипогликемии. Авторы высказали предположение, что гипогликемия вызвана усиленной секрецией — в ответ на болевое раздражение — инсулина. Действительно, как показали в другой работе В. С. Зимницкий, А. А. Вишневецкий и З. А. Затворницкая (1930а, 1930б), раздражение седалищного нерва после предварительного удаления надпочечников и поджелудочной железы к гипогликемии не приводит. Таким образом, в зависимости от условий опыта может брать верх либо гипергликемический эффект, либо гипогликемический. Этот вывод был подтвержден в дальнейшем В. С. Зимницким, Э. Т. Клейном и А. Л. Комендантовой (1933), которые изучали влияние болевого раздражения на содержание сахара в крови



в условиях выключения печени, действия различных фармакологических средств и введения гормонов. И. Р. Бахромеев и М. С. Григорян (1941) также заключили, что путем выключения того или иного раздела нервной системы или той или иной эндокринной железы можно получить в ответ на болевое раздражение либо повышение содержания сахара в крови, либо понижение.

Все сказанное относительно гликемической реакции на болевое раздражение относится и к раздражению гипоталамуса, и к «ложной ярости». Раздражение подбугровой области и «ложная ярость» сопровождаются не повышением, а понижением содержания сахара в крови, если предварительно удалить у животного надпочечники (Gellhorn et al., 1941; Gellhorn, 1948). Для усиления эффекта, кроме того, денервировалась печень. Что гипогликемия в данном случае зависит от усиленной секреции инсулина, доказывается, согласно указанным авторам, тем, что после перерезки у таких животных блуждающих нервов та же реакция «ложной ярости» или раздражение гипоталамической области уже вызывают не понижение содержания сахара в крови, а небольшое повышение. Повышение это авторы объясняют выделением в кровь симпатина. Совершенно те же явления наблюдали Гелльгори и его сотрудники и при натуральной эмоциональной реакции, которая вызывалась у кошек лающей собакой.

Если при болевой реакции и других проявлениях эмоционального возбуждения происходит выделение инсулина, то это не может не внести существенных изменений в процессы углеводного обмена, даже если в результате возбуждения симпатoadреналового механизма мы констатируем не снижение уровня гликемии, а повышение.

Итак, в условиях эмоционального возбуждения и родственных ему состояний организма происходит глубокая перестройка всех функций организма. С этой перестройкой неразрывно связаны сдвиги в процессах обмена веществ, в частности в процессах углеводного обмена. К аппарату, регулирующему содержание сахара в крови, предъявляются совершенно новые требования. В целях удовлетворения этих требований и происходит, по-видимому, установка содержания сахара в крови на более высоком уровне.

#### Регуляция содержания сахара в крови в условиях мышечной деятельности

Все то, что было изложено выше о регуляции гликемии в условиях эмоционального возбуждения, в большой мере относится и к случаям напряженной мышечной деятельности. Можно с большой долей вероятности утверждать, как это и делает Кеннон (Cannon, 1927), что биологическое значение того повышения уровня



гликемии, который мы только что рассмотрели, заключается именно в том, что такие эмоции, как ярость и гнев, в условиях существования животного всегда сопровождаются усиленной мышечной деятельностью, в целях ли нападения, защиты или бегства. Гипергликемия, естественно, способствует этой деятельности.

Во время физической деятельности потребление глюкозы крови возрастает. Чтобы предотвратить падение содержания сахара в крови, печень должна компенсаторно выделять необходимое количество глюкозы. Это может быть во многих случаях обеспечено ее местной гомеостатической функцией. Однако организм этим не ограничивается. Он не только стремится удерживать гликемию на нормальном уровне, но пускает в ход средства, чтобы установить ее на более высоком уровне. Такое повышение важно, очевидно, для более быстрого проникновения сахара в мышцы (см. главу II). Очевидно, увеличения проницаемости мышечной клетки для глюкозы, которое происходит во время работы, недостаточно. Повышение содержания сахара в крови имеет, таким образом, приспособительное значение. Однако по вопросу о том, как осуществляется эта реакция, высказывались различные мнения. Возможно, что работающие мышцы выделяют вещества, стимулирующие гликогенную функцию печени гуморальным путем. Несомненно, важную роль в этой стимуляции играет нервная система, однако, каково значение того или иного отдела ее, не вполне ясно. В ранний период изучения вопроса Бюргер (Bürger, 1916) предполагал, что существует рефлекс с мышц, осуществляемый через центр продолговатого мозга. После открытия центров промежуточного мозга важное значение в гипергликемии при работе приписывалось им. Фогель (Vogel, 1949a), однако, используя фармакологические вещества, угнетающие функции мозгового ствола, пришел к заключению, что такое угнетение не меняет характера сдвигов. Важную роль играют несомненно высшие отделы центральной нервной системы, так как для реализации гипергликемии во время мышечной деятельности решающее значение имеет участие в ней эмоционального компонента.

Эдвардс, Ричардс и Дилл (Edwards et al., 1931) на основании выполненных ими определений сахара в крови при разного рода физических упражнениях пришли к заключению, что уровень сахара в крови при легких упражнениях, не сопровождающихся эмоциональным напряжением, повышается редко, но при трудных упражнениях, сопровождающихся сильным эмоциональным напряжением, происходит повышение содержания сахара в крови.

Важное значение эмоционального компонента и решающая роль высших отделов центральной нервной системы в осуществлении гипергликемии во время работы убедительно показаны в исследо-



ваниях Н. Н. Яковлева и его сотрудников (Лешкевич и др., 1952; Яковлев и др., 1952; Лешкевич, 1956; Яковлев, 1957). Особенный интерес в этом отношении представляет изучение предстартового состояния. Как показали Яковлев и его сотрудники, предстартовое повышение содержания сахара в крови зависит от вида спорта. Оно тем более выражено, чем большего напряжения требует данный вид спорта и чем более ответственным является соревнование. Так, при игре в волейбол содержание сахара в крови увеличивалось перед началом игры в среднем на 16 мг%, а перед футболом на 43 мг%. Этот же фактор определяет в значительной мере и уровень гликемии во время соревнования. В большой мере имеет значение отношение спортсмена к обстановке соревнования: возбуждает ли она его, остается ли он к ней равнодушен или она действует на него угнетающе. Приспособительный характер эмоциональной гипергликемии при спортивных состязаниях вытекает из того факта, что одно и то же физическое упражнение различно влияет на уровень гликемии, в зависимости от того, проводится ли оно в помещении в обстановке тренировки или в условиях самого состязания. Так, при испытаниях у одного и того же лица к концу тренировки на велостанке содержание сахара в крови несколько понизилось, а при выполнении такой же работы на велосипеде во время соревнования — повысилось. Важное значение, конечно, имеет тренировка.

Таким образом, в условиях мышечной деятельности, связана ли она с трудовым процессом или со спортивным упражнением, в организме борются две тенденции. С одной стороны, такая деятельность, естественно, связана с увеличенным потреблением глюкозы крови и, следовательно, уменьшением ее концентрации; с другой стороны, организм в порядке приспособления к этой возросшей потребности стремится поддерживать содержание сахара в крови на повышенном уровне. Как в каждом конкретном случае будет складываться ситуация — будет ли преобладать тенденция к падению уровня гликемии или к повышению, — зависит от обстановки, в которой совершается мышечная деятельность, от характера ее, тяжести и длительности. Приведем некоторые примеры.

Г. Е. Владимиров (1928) нашел, что при беге с нагрузкой в 22 кг на дистанцию не менее 200 м содержание сахара в крови, как правило, не меняется. При беге же на большую дистанцию оно нарастает. Особенно отчетливо это нарастание выражено при беге на 1000—1500 м, хотя у некоторых испытуемых последняя дистанция в этом отношении менее благоприятна, чем предшествующая.

Дойч и Вайс (Deutsch u. Weiss, 1930) изучали содержание сахара в крови при беге на десятикилометровую дистанцию. Они отобрали из большого числа бегунов семь человек, которые были



в достаточной мере тренированы и которые не принимали перед состязанием никакой пищи. Исходное содержание сахара в крови было у всех примерно одинаковым. К концу же состязания у тех из них, которые пришли к финишу раньше, уровень гликемии оказался повышенным, а у тех, кто пришел к финишу последним, этот уровень был слегка понижен. Самочувствие первых было хорошее, вторых — плохое. Авторы считают, что содержание сахара в крови к концу бега на указанную дистанцию является надежным показателем пригодности испытуемого к физическим упражнениям.

Во время марафонских бегов, состоявшихся в 1924 г. близ Бостона, была отмечена тесная зависимость между уровнем гликемии и состоянием участников состязания. У победителя содержание сахара в крови оказалось нормальным и самочувствие его было прекрасным. Четыре бегуна были совершенно «исчерпаны» к концу состязания, один даже потерял сознание. У этих четырех бегунов содержание сахара в крови было наименьшим по сравнению с остальными восемью участниками состязания (Schneider a. Karpowitch, 1948).

Изменения уровня гликемии при длительных спортивных упражнениях были обстоятельно изучены А. Н. Лившицем (1948, 1949). Он исследовал содержание сахара в крови при работе на велостанке, ходьбе на лыжах и беге. Все виды работы выполнялись до полного истощения. Во всех случаях наблюдалось значительное падение содержания сахара в крови. Так, при ходьбе на лыжах у двух испытуемых оно упало до 42 и 45 мг%. Оба «сдали» раньше других. При марафонском беге уровень гликемии в одном случае достиг 38 мг%. Падение уровня началось через 12—13 км, затем бегуны могли проделать не больше 6—12 км. Упражнение, как правило, совершалось натошак, но если даже испытуемые получали белковый завтрак, то это не предотвращало гипогликемии. Автор, далее, на основании определения газообмена пришел к заключению, что количество углеводов, израсходованных за время мышечного упражнения, очень велико. Тренировка, по-видимому, увеличивает углеводные резервы. Все же даже у хорошо тренированных лиц содержание сахара в крови к концу бега снижалось. Лившиц считает, что снижение уровня гликемии является тем фактором, который лимитирует работоспособность. Гипогликемия вызывает утомление, тягостно отражаясь на деятельности нервных центров. Об этом можно судить по поведению испытуемых. Так, у двух из них, у которых содержание сахара в крови было очень низким, наблюдалась следующая картина: «Они делали апатичными и слабо реагировали на окружающее. Мышечный тонус опускался, голова бессильно свешивалась на грудь, руки свисали. Даже сильный голод, который они



испытывали на дистанции, пропадали при финише, но после приема первых порций пищи они, несколько придя в себя, пабрасывались на еду. После приема сахара они чувствовали себя вполне работоспособными» (стр. 88). Это описание Лившицем гипогликемического состояния, паблюдавшегося в результате напряженной мышечной деятельности, является яркой иллюстрацией значения сахара в крови для деятельности нервной системы. Конечно, перед нами крайняя степень утомления и гипогликемии, но и при более легких степенях снижение уровня гликемии не может не отразиться на деятельности нервной системы, находящейся в напряженном состоянии.

Мы видим, таким образом, что поддержание концентрации сахара в крови при напряженной и длительной мышечной работе на достаточно высоком уровне является делом далеко не легким, и нет ничего удивительного в том, что организм мобилизует уже с самого начала имеющиеся в его распоряжении средства, чтобы предотвратить падение этого уровня. При длительной и напряженной мышечной деятельности, а также при некоторых неблагоприятных условиях, например при работе в разреженной атмосфере (Владимиров и др., 1940), предотвратить понижение содержания сахара в крови организму все же не удается.

РЕГУЛЯЦИЯ

Мы начинаем  
содержания  
с фактов, от  
тия у них п  
зародыши из  
Зародыши п  
свойства его

торыми он  
низмы у эм  
Все это в по  
ния сахара

Приступ  
птиц, иссле  
кие имеютс  
родышевом  
о постоянст  
ружено, то  
он от уровн  
вития?

Первая п  
нов птиц бл  
well, 1924).

Они констат  
чем у взрос  
от породы. В  
вания слуш  
данные, отк

Согласно  
эмбрионам



## Глава VIII

### РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ САХАРА В КРОВИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

#### Эмбрионы птиц

Мы начнем изложение данных, характеризующих регуляцию содержания сахара в крови на различных стадиях онтогенеза, с фактов, относящихся к птицам. Изучение эмбрионального развития у них представляет большие преимущества. Недаром куриный зародыш издавна является классическим объектом эмбриологии. Зародыш птицы развивается вне связи с матерью, и химические свойства его крови могут регулироваться только механизмами, которыми он сам располагает. Естественно, что изучать эти механизмы у эмбрионов птиц легче, чем у плодов млекопитающих. Все это в полной мере относится к изучению регуляции содержания сахара в крови.

Приступая к изучению регуляции гликемии в эмбриогенезе птиц, исследователь прежде всего сталкивается с вопросом: какие имеются основания предполагать, что такая регуляция в зародышевом периоде развития существует. Можно ли говорить о постоянстве гликемии у эмбрионов? Если оно может быть обнаружено, то каков уровень гликемии у зародыша? Отличается ли он от уровня взрослых особей и как изменяется в процессе развития?

Первая попытка определить содержание сахара в крови эмбрионов птиц была сделана Риддлем и Хонейвеллем (Riddle a. Honeywell, 1924). Объектом их исследования служили зародыши голубя. Они констатировали, что гликемия у эмбрионов несколько меньше, чем у взрослых птиц, причем она, так же как у последних зависит от породы. В преобладающем большинстве работ объектом исследования служили куриные эмбрионы. Мы будем излагать только данные, относящиеся к ним.

Согласно Хэнану, концентрация сахара в крови у куриных эмбрионов колеблется в широких пределах — от 200 до 300 мг<sup>г</sup>.



Данные эти относятся только к эмбрионам 14—16 дней развития (Hanan, 1925). Уровень гликемии, таким образом, у эмбрионов выше, чем у взрослых кур. У последних, по данным Джайа (Gaja, 1912), в крови содержится 175—190 мг%; примерно такие же величины приводят и другие авторы (Scheunert и Pelchrzim, 1923; Batt, 1939). По нашим данным, содержание сахара в крови у взрослых кур равно примерно 150—160 мг% (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943).

Вывод, который можно сделать из данных Ханана, как мы увидим сейчас, противоречит результатам всех последующих исследований.

Из таких исследований назовем прежде всего работу Г. Е. Владимирова и А. А. Шмидта (1926). Авторы нашли, что содержание сахара в крови у куриных эмбрионов 11—18 дней развития колеблется от 144 до 164 мг%. Каких-либо изменений с возрастом эмбрионов они в пределах указанных сроков развития уловить не могли. Лишь у 20-дневных зародышей содержание сахара в крови оказалось более высоким, а именно 175 мг%. У вылупившихся цыплят оно было еще выше. Приведенные данные показывают, что содержание сахара в крови у куриных эмбрионов колеблется в сравнительно узких пределах. Полученные результаты были подтверждены в следующих работах Г. Е. Владимирова (1931a, 1931b). В них также не было обнаружено каких-либо различий в содержании сахара в крови на протяжении инкубации. Лишь в последний день был отмечен явный подъем. К такому же выводу пришел и Ю. М. Огородний (1939), с тем отличием, что в пределах одного и того же дня инкубации, по его словам, уровень гликемии у отдельных эмбрионов варьирует довольно значительно. Никакого цифрового материала в своей работе Огородний не приводит.

В отличие от названных авторов Цори и Дальтон (Zorn и Dalton, 1937) пришли к заключению, что уже после 15 дней инкубации содержание сахара в крови у эмбрионов нарастает и достигает уровня, свойственного взрослым курам. У вылупившихся цыплят этот уровень еще выше. Относительно индивидуальных колебаний его у отдельных эмбрионов они пишут, что размах вариаций в концентрации сахара в крови в каждый данный момент довольно велик. Приведенные ими данные, однако, такого впечатления не производят.

Более обширный материал, чем в предыдущих исследованиях был собран нами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943a). Содержание сахара в крови было определено более чем у 220 куриных эмбрионов. Полученные данные приведены на рис. 32. Как видно, результаты преобладающего большинства определений лежат недалеко от линии, проведенной через средние арифметические,



вычисленные для каждого дня инкубации. Лишь несколько точек из двухсот с лишним оказались значительно отброшенными. Приведенный материал говорит, следовательно, об определенном

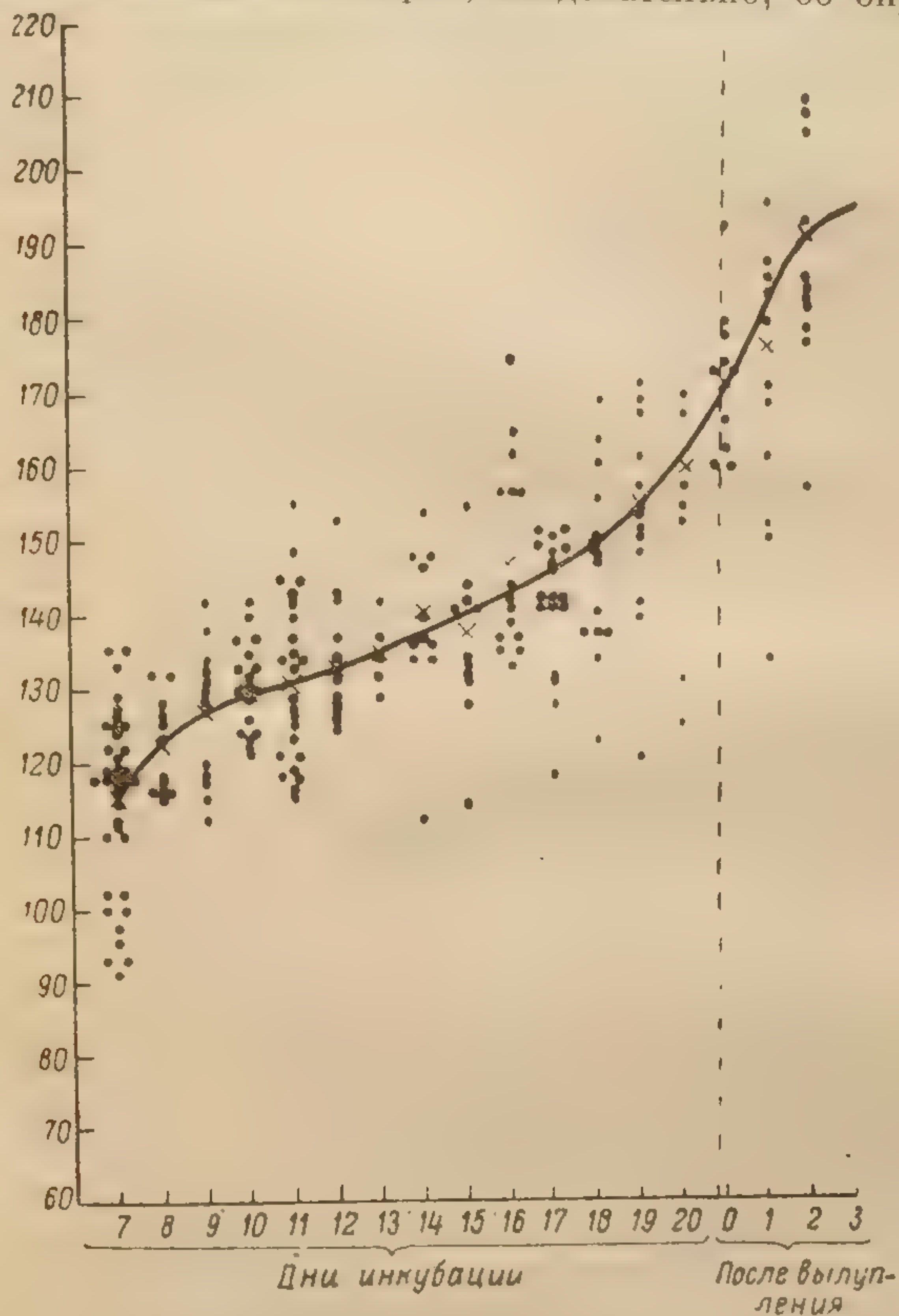


Рис. 32. Содержание сахара в крови у куриных эмбрионов в различные дни инкубации. (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943а).

По оси абсцисс — время (в днях, до и после вылупления); по оси ординат — содержание сахара в крови (в мг%). Кривая проведена через средние значения, вычисленные для данного дня инкубации.

постоянстве гликемии у куриных эмбрионов, во всяком случае у достигших второй недели развития. Что касается абсолютных величин содержания сахара в крови в различные дни инкубации,



то, как видно из того же рисунка, они по мере развития эмбрионов увеличиваются. Повышение уровня происходит не совсем равномерно. Оно более выражено между 8-м и 10-м днями, затем после 13-го дня и особенно к концу инкубации. Подъем продолжается и после вылупления. Повышенная концентрация сахара в крови держится в течение первых нескольких недель. Она равна у цыплят 180—200 мг%. У взрослых кур, как указано выше, она, по нашим данным, равна 150—160 мг%.

Наши данные были в основном подтверждены Цвиллингом (Zwilling, 1948) и Конигсбергом (Konigsberg, 1954). Цвиллинг определял содержание сахара в крови начиная с 6-го дня инкубации и нашел, что оно держится на довольно постоянном уровне (в пределах 135—148 мг%) до 12—14 дней, когда наблюдается явное повышение его. Эмбрионы для анализа брались через день. Почему он считает, что его данные характеризуются относительно большими колебаниями для каждой стадии развития, непонятно. Из приведенных результатов это не вытекает. Конигсберг пришел к результатам, особенно близко примыкающим к нашим. По его данным, содержание сахара в крови у куриных зародышей равно на 8-й день инкубации  $87.1 \pm 2.8$  мг%, к 10-му дню поднимается до  $112 \pm 5.5$  мг%, держится на этом уровне до 14-го дня, после чего поднимается и достигает к 16-му дню  $151.9 \pm 6.5$  мг%. О дальнейшем подъеме автор ничего не пишет.

На основании всего приведенного материала можно считать установленными два факта: во-первых, что содержание сахара в крови уже в эмбриональный период развития колеблется в сравнительно узких пределах и, во-вторых, что оно по мере развития эмбрионов закономерно повышается. Правда, некоторые авторы (Ю. М. Огородний, Цорн и Дальтон, Цвиллинг) считают, что колебания гликемии у эмбрионов довольно значительны. Однако приводимые ими данные свидетельствуют об обратном: колебания несколько не больше, чем те, которые наблюдаются у взрослых особей. Для содержания сахара в крови такие колебания характерны. Поэтому первый вывод представляется нам вполне правомерным. Если бы концентрация сахара в крови у зародышей действительно колебалась в широких пределах, как можно было бы говорить о свойственном для каждой стадии развития уровне гликемии?

Оба факта, — и тот, что содержание сахара в крови у эмбрионов колеблется в сравнительно узких пределах, и тот, что оно с возрастом закономерно повышается, — требуют объяснения. Постоянство уровня гликемии может быть объяснено двояким образом. Можно себе представить, что никакой специальной регуляции гликемии в зародышевый период развития не существует, но что факторы, направляющие развитие организма, обеспечи-

вают так  
ступлении  
развития  
заключен  
он и А.  
ния соде  
вание п  
(Владим  
Владими  
эргий» м  
Шмальга  
был сдел  
татов в  
Нам так  
но, даль  
Согла  
в кажды  
стям ор  
механиз  
димо дл  
на этом  
низме.  
ствующи  
поставл  
поставш  
эту фун  
когена.  
развити  
Пери  
рионов  
клетки  
быть об  
потом  
точный  
он и яв  
нии пе  
цента.  
печень  
желточ  
когени  
ления  
чем пр  
Сна  
ление  
в печен



вают такое течение метаболических процессов, при котором поступление сахара в кровь и его расходование на любом этапе развития друг друга уравнивают. Примерно к такому заключению пришел Г. Е. Владимиров. Правда, в первой работе он и А. А. Шмидт пришли к выводу, что незначительные колебания содержания сахара в крови у куриных эмбрионов дают основание предполагать наличие регулирующего его механизма (Владимиров и Шмидт, 1926). В последующем же исследовании Владимиров (1931a) заключил, что следует говорить об «аутоэргии» метаболических процессов у эмбрионов, подобно тому как Шмальгаузен говорит об «автоморфном» их росте. Такой вывод был сделан Владимировым на основании отрицательных результатов в опытах с введением гормонов (инсулина и адреналина). Нам такое предположение казалось маловероятным. Действительно, дальнейшие опыты показали, что оно необоснованно.

Согласно другому предположению, расходование сахара крови в каждый данный момент меняется сообразно текущим потребностям организма, однако благодаря деятельности регуляторных механизмов в кровь поступает столько сахара, сколько необходимо для поддержания его неизменной концентрации. Именно на этом принципе основано постоянство гликемии в зрелом организме. Такое объяснение требует наличия у зародыша соответствующих регуляторных механизмов и прежде всего источника, поставляющего глюкозу в кровь. В зрелом организме таким поставщиком глюкозы является печень. Она может выполнять эту функцию только благодаря содержащимся в ней запасам гликогена. Содержит ли она эти запасы и в эмбриональный период развития?

Первые сведения о наличии гликогена в печени куриных эмбрионов мы находим в трудах Клода Бернара. Согласно Бернару, клетки печени сначала не содержат гликогена вовсе. Он может быть обнаружен в самых различных тканях тела, из которых он потом исчезает, но не в печени. Особенно богат гликогеном желточный мешок. В течение первых двух недель эмбриональной жизни он и является поставщиком глюкозы. Он заменяет в этом отношении печень. Такую же функцию у млекопитающих играет плацента. Клод Бернар поэтому называет эти органы временной печенью (Bernard, 1859a, 1859b). Возможно, что в какой-то мере желточный мешок действительно выполняет первоначально гликогенную функцию печени. Однако если судить по времени появления гликогена в печени, то смена функций происходит раньше, чем предполагал Бернар.

Сначала исследователи как будто подтверждали представление Бернара о сравнительно позднем появлении гликогена в печени. Так, Г. А. Карташевский и Н. В. Весселкин (1914) оп-



ределяли содержание гликогена в различных тканях куриного зародыша со 2-го до 13-го дня развития. Они констатировали наличие гликогена в сердце, мышцах, сосудистой оболочке и в других эмбриональных тканях; в печени же они его не обнаружили. Иордан (Jordan, 1928), также исследовавший гликоген в тканях куриного эмбриона, пришел к такому же заключению; в заметных количествах, по его данным, полисахарид появляется в печени только с 16-го дня.

На более ранние сроки появления гликогена в печени указывают в своей работе Потвин и Арон (Potvin et Aron, 1927). Они полагают, что он появляется в печени куриного зародыша примерно на 12-й день. Этот срок они связывают с началом инкреторной функции поджелудочной железы. Согласно взгляду, к которому Арон (Aron, 1922) пришел ранее на основании изучения печени млекопитающих, гликоген в ней откладывается только тогда, когда инсулярные клетки начинают выделять инсулин. Дальнейшая проверка, однако, не подтвердила этого взгляда. Нордманн (Nordmann, 1929) показал, что печеночные клетки, взятые у 9-дневных эмбрионов и выращиваемые в виде тканевой культуры, способны синтезировать гликоген, и что плазма крови для такого синтеза не нужна. Таким образом, присутствие инсулина для синтеза гликогена печеночными клетками не является обязательным, как, впрочем, гормон не является обязательным и для синтеза полисахарида в других эмбриональных тканях (Jordan, 1928; Lee, 1951).

Чем более тонкие гистохимические методы применялись учеными, тем на более ранних стадиях развития они обнаруживали гликоген. По данным Гелэп-Щедриной (Guelin-Schedrina, 1936), гликоген в печени может быть открыт гистохимически у куриных эмбрионов с 8-го дня. Дальтону (Dalton, 1937), применявшему для открытия гликогена гистохимический метод Беста, удалось обнаружить полисахарид в печени куриных эмбрионов уже начиная с 6-го дня инкубации. Правда, в этот день имеются лишь следы его. С 6-го до 9-го дня содержание гликогена в печени проявляет тенденцию к нарастанию, с 9-го до 13-го дня наблюдается уменьшение гликогена в печени, а после этого срока концентрация его заметно увеличивается.

Таким образом, гистохимические данные показывают, что уже к концу первой недели в печени куриного эмбриона появляется гликоген. Синтез гликогена связан с развитием самих печеночных клеток, а не с появлением в крови каких-либо веществ, стимулирующих образование полисахарида. Введением инсулина нельзя ускорить такое образование (Guelin-Schedrina, 1936). Печеночные клетки, еще не содержащие гликоген, будучи пересаженными на хориоаллантоис эмбрионов более старшего возраста, не приоб-



ретают способности к синтезу, пока не достигнут соответствующего возраста (Dalton, 1937). При выращивании в тканевой культуре они приобретают способность к синтезу гликогена в тот же срок, что оставленные *in situ* (Daljanski, 1930).

Точные данные о динамике изменений гликогена могли быть получены лишь после того, как к решению вопроса были применены биохимические методы количественного анализа. Впервые содержание гликогена в печени куриных эмбрионов аналитическим методом определил Г. Е. Владимиров (1930). Согласно полученным им данным, содержание гликогена в печени у зародышей неравномерно нарастает; максимальной величины оно достигает в последние дни инкубации; у только что вылупившихся цыплят гликогена в печени меньше, чем до вылупления. Приведенный Владимировым экспериментальный материал, однако, невелик и не дает возможности судить о концентрации гликогена в печени у эмбрионов моложе 14 дней, так как определение производилось только с этого срока.

Джилл (Gill, 1938) исследовал эмбрионов, начиная с 8-дневного возраста, и нашел, что уже в этот период развития гликоген в печени может быть определен аналитическим методом и что на 13—14-й день наблюдается внезапный подъем содержания его в печени. После 19-го дня это содержание внезапно падает. Все же и материал, сообщенный Джиллом, не дает достаточно ясного представления о динамике изменений концентрации гликогена в печени у куриных эмбрионов в зависимости от их возраста. Большая часть анализов, выполненных Джиллом, относится к эмбрионам 11, 14 и 18 дней; на остальные же сроки развития приходится лишь небольшое число анализов, а на некоторые дни по одному. Ясно, что при этих условиях детали изменений концентрации гликогена с возрастом не могли быть замечены Джиллом. И действительно, он ничего не говорит об уменьшении содержания гликогена в печени у эмбрионов с 9-го по 12-й день инкубации, на которое указывает Дальтон. Является ли такое уменьшение реальным, остается неясным.

Нами (Лейбсон, 1950а) было определено содержание гликогена в печени почти у 200 куриных эмбрионов (рис. 33). Полученные результаты показывают, что уже у 9-дневных эмбрионов в печени содержатся вполне определяемые количества гликогена, в последующие же дни содержание его уменьшается. У 11—12-дневных эмбрионов оно очень мало. На 13-й день оно начинает круто нарастать и продолжает нарастать по мере развития эмбрионов. У 19-дневных эмбрионов концентрация гликогена в печени достигает максимального значения. Затем она вновь круто падает.

Можно было бы высказать предположение, что крутое нарастание содержания гликогена в печени эмбрионов после 13 дней ин-



кубации является только кажущимся. Дело в том, что концентрация его во всех случаях отнесена нами к влажному весу печени. Содержание же воды в тканях зародыша уменьшается, и особенно резкое уменьшение приходится как раз на третью неделю зароды-

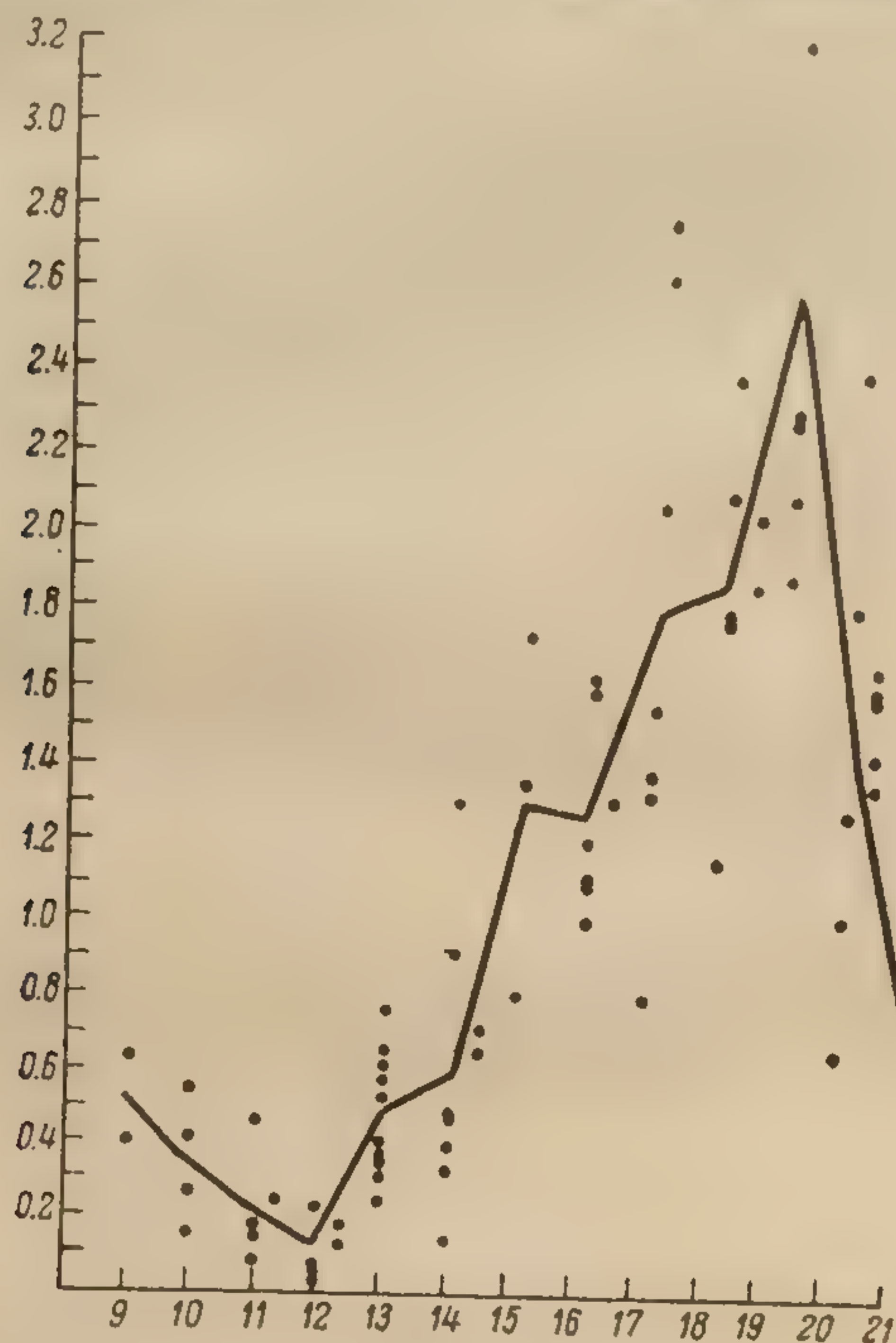


Рис. 33. Содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов в различные дни инкубации. (Л. Г. Лейбсон, 1950а).

По оси ординат — содержание гликогена в печени (в % к его влажному весу). По оси абсцисс — дни инкубации.

шевой жизни (Ильин, 1917). Однако, как показало специально предпринятое нами исследование плотного остатка печени в различные дни инкубации, он увеличивается за интересующий нас отрезок времени не более чем в 2 раза, концентрация же гликогена раз в 15—20. Очевидно, речь идет об истинном, а не кажущемся накоплении гликогена в печеночной ткани.



Данные, подобные нашим, получили впоследствии Конигсберг (Konigsberg, 1954) и др.

Таким образом, не подлежит сомнению, что печень куриных эмбрионов уже со второй недели содержит гликоген и что содержание его резко возрастает с 13-го дня инкубации. Значит ли это, что он используется уже в эмбриональный период развития для регуляции содержания сахара в крови? Целый ряд фактов дает основание нам для утвердительного ответа. Правда, факты эти могут служить лишь косвенным доказательством. Они заключаются в следующем.

Для того чтобы регуляция содержания сахара в крови была, как и в зрелом организме, основана на гликогенной функции печени, необходимо, чтобы последняя выделяла глюкозу в кровь сообразно с расходом ее тканями. В какой-то мере в пользу этого говорят, на наш взгляд, опыты с эфедрином (Лейбсон, 1949, 1950б). Эти опыты были предприняты для выяснения участия симпатической нервной системы в регуляции углеводного обмена у зародыша. Как указано в главе VI, эфедрин вызывает во взрослом организме тот же эффект, что и адреналин, т. е. гипергликемию. С другой стороны, согласно большинству авто-

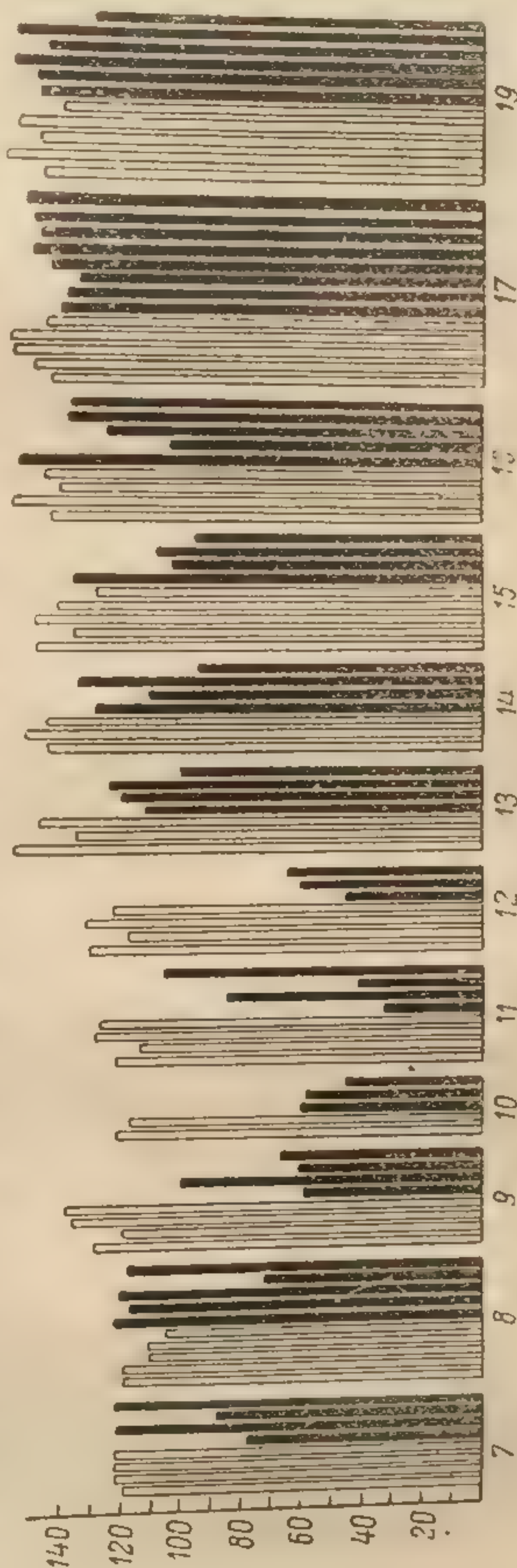


Рис. 34. Влияние эфедрина на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. (Л. Г. Лейбсон, 1950б).

По горизонтали — дни инкубации; по вертикали — содержание сахара в крови (в мг%). Светлые столбики — контрольные эмбрионы; темные — эмбрионы, которым введен эфедрин.

ров, для осуществления эффекта эфедрина в отличие от адреналина требуется участие симпатических нервов. Мы предполагали поэтому, что, получив при помощи эфедрина повышение содержания сахара в крови у зародышей, мы сможем доказать функ-



Данные, подобные нашим, получили впоследствии Конигсберг (Konigsberg, 1954) и др.

Таким образом, не подтекает сомнению, что печень куриных эмбрионов уже со второй недели содержит гликоген и что содержание его резко возрастает с 13-го дня инкубации. Значит ли это, что он используется уже в эмбриональный период развития для регуляции содержания сахара в крови? Целый ряд фактов дает основание нам для утвердительного ответа. Правда, факты эти могут служить лишь косвенным доказательством. Они заключаются в следующем.

Для того чтобы регулиция содержания сахара в крови была, как и в зрелом организме, основана на гликогенной функции печени, необходимо, чтобы последний выделял глюкозу в кровь сообразно с расходом ее тканями. В какой-то мере в пользу этого говорят, на наш взгляд, опыты с эфедрином (Лейбсон, 1949, 1950б). Эти опыты были предприняты для выяснения участия симпатической нервной системы в регуляции углеводного обмена у зародыша. Как указано в главе VI, эфедрин вызывает во взрослом организме тот же эффект, что и адреналин, т. е. гипергликемию. С другой стороны, согласно большинству авторов, для осуществления эффекта эфедрина в отличие от адреналина требуется участие симпатических нервов. Мы предполагали поэтому, что, получив при помощи эфедрина повышение содержания сахара в крови у зародышей, мы сможем доказать функ-

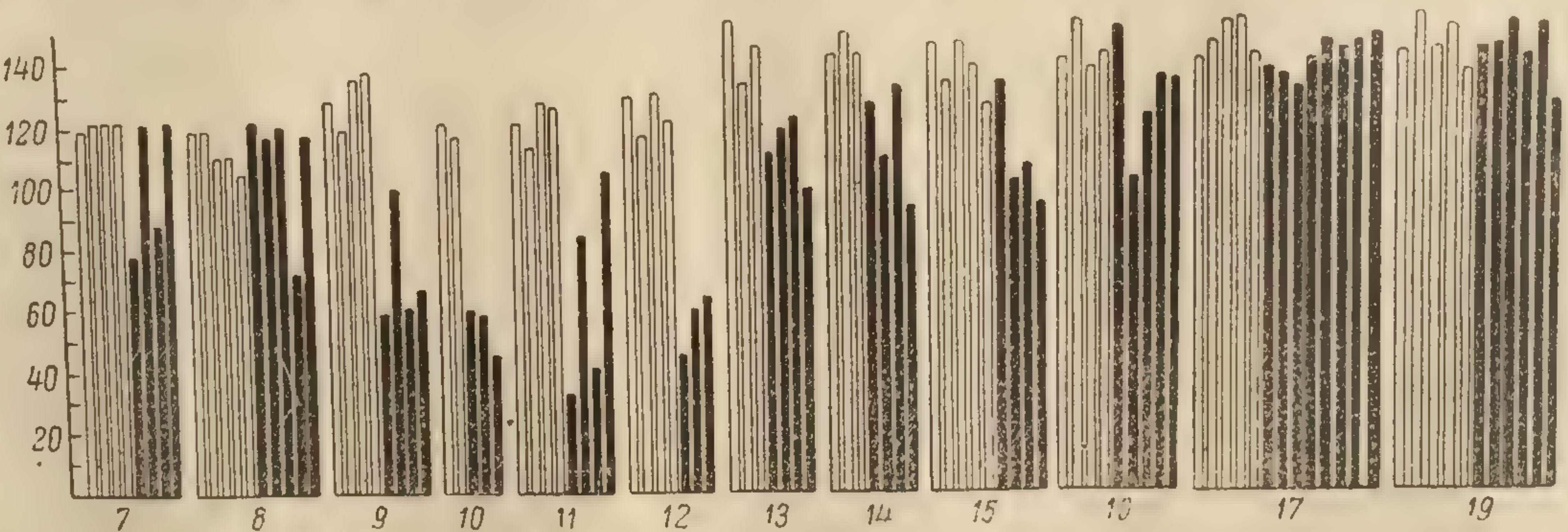


Рис. 34. Влияние эфедрина на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. (Л. Г. Лейбсон, 1950б).

По горизонтали — дни инкубации; по вертикали — содержание сахара в крови (в мг%). Светлые столбики — контрольные эмбрионы; темные — эмбрионы, которым введен эфедрин.



ционирование у них симпатической нервной системы. В действительности мы получили не повышение содержания сахара в крови, а понижение (рис. 34). Из всех возможных объяснений эфедринной гипогликемии нам казалось наиболее вероятным, что она обусловлена увеличенным потреблением глюкозы тканями. В пользу такого предположения говорит усиление процессов гликолиза в тканях под влиянием эфедрина, что доказывается повышением концентрации молочной кислоты в крови (Nitzesku a. Munteanu, 1931; Coltrin, 1932). Такое повышение было показано нами на петухах и цыплятах (рис. 35).<sup>1</sup> Если это так и если печень действительно является источником глюкозы, то гликемия не должна

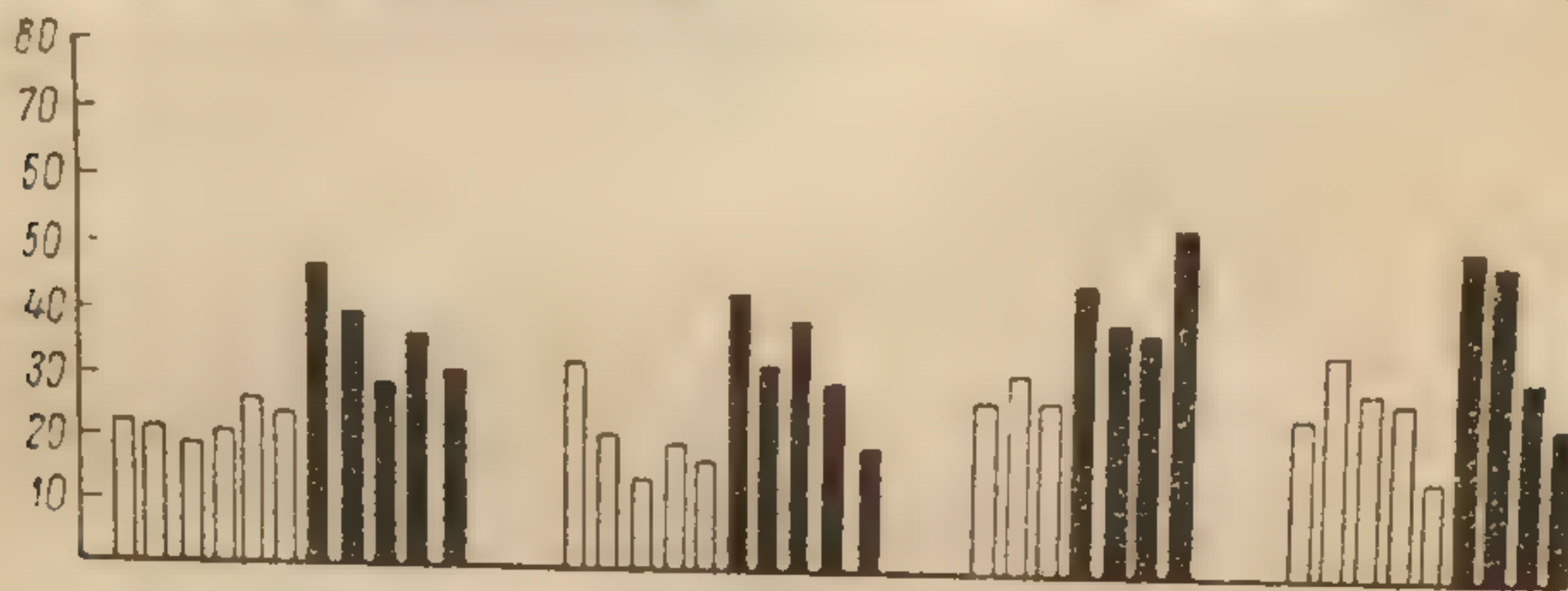


Рис. 35. Влияние эфедрина на содержание молочной кислоты в крови у цыплят. (По данным Л. Г. Лейбсона, 19546).

Высота столбика — содержание молочной кислоты в крови (в мг%).  
Остальные обозначения те же, что на рис. 35.

падать ниже нормального уровня до тех пор, пока в печени содержится гликоген. Когда же он иссякает, должна наступить гипогликемия. Действительно, определение гликогена в печени показало, что содержание его в условиях эфедринной гипогликемии падает почти до нуля (Лейбсон, 1952). С приведенным объяснением хорошо согласуется тот факт, что эфедринная гипогликемия особенно отчетливо выражена у 9—12-дневных эмбрионов, т. е. у таких, у которых гликогена в печени еще мало. Легко с изложенной точки зрения можно понять и тот факт, что гипогликемия выражена тем резче, чем дольше действует эфедрин. При кратковременных опытах у 13—16-дневных эмбрионов гипогликемия почти совсем отсутствовала; после же удлинения срока действия эфедрина она могла быть обнаружена.

Конечно, предлагаемое объяснение эфедринной гипогликемии — только гипотеза. Можно было бы высказать и другое пред-

<sup>1</sup> Эти данные получены нами совместно с И. Л. Каннер в 1948—1949 гг. (см.: Лейбсон, 19546).



положение, например, что эфедрин усиливает процессы гликолиза не только во внепеченочных тканях, но и в самой печени. Это также должно привести к потере ею гликогена. Однако и в этом случае мы вправе объяснить гипогликемию отсутствием гликогена в печени. Следовательно, наше предположение, что печень уже на сравнительно ранних стадиях развития является источником глюкозы, и при таком объяснении остается в силе. Это не исключает того, что желточный мешок также принимает участие в снабжении эмбриона глюкозой, как считал Бернар. Весь вопрос в том, какой орган и на какой стадии развития является более важным. Дело не только в том, какой из них выделяет глюкозу, а и в том, какой регулирует содержание сахара в крови, т. е. соотносит выделение глюкозы с большим или меньшим расходом ее. Можно себе представить, что желточный мешок, являясь поставщиком глюкозы, не обладает необходимой для регуляции гомеостатической функцией. Правда, как показал Цвиллинг (см. выше), содержание сахара в крови довольно постоянно уже у 6-дневных эмбрионов, т. е. тогда, когда в печени гликогена еще нет, но неясно, в какой мере на этой стадии развития гомеостатическая функция желточного мешка необходима. Быть может, расходование глюкозы тканями происходит в это время с неизменной интенсивностью, так как способность к движениям еще очень ограничена. Рефлекторные движения на этой стадии только возникают (Волохов, 1951). Таким образом, вопрос о том, когда первенствующая роль в регуляции гликемии у куриных эмбрионов переходит к печени и какую роль на данных стадиях играет желточный мешок, ждет своего разрешения.

Второй ряд фактов, свидетельствующих о роли печени в регуляции гликемии в эмбриональный период развития, относится к ее участию в реакции на гормоны. Как было изложено в предыдущих главах, огромное значение для регуляции гликемии в зрелом организме имеют гормоны, особенно инсулин и адреналин. Естественно поэтому возникает вопрос, играют ли какую-нибудь роль гормоны в регуляции содержания сахара в крови у зародыша.

К вопросу о роли гормонов в регуляции обмена веществ в эмбриональный период жизни можно подойти с двух сторон. Во-первых, важно выяснить, с какого момента можно считать железы внутренней секреции функционирующими. В самом деле, если деятельность их проявляется только после рождения, как предполагали раньше некоторые авторы (см.: Thomas, 1933), то в таком случае эндокринные железы не могут участвовать и в регуляции обмена веществ эмбриона, в частности в регуляции гликемии. С другой стороны, недостаточно привести доказательства функционирования желез внутренней секреции в зародышевый период жизни; надо еще выяснить, реагируют ли ткани эмбриона на вы-



деляющиеся гормоны. Легче всего это сделать, испытывая влияние гормонов, введенных извне.

С обеих сторон и пытались подойти авторы к решению интересующего нас вопроса.

Мы начнем изложение со второй группы исследований, с тех, в которых разрешается вопрос: реагируют ли ткани зародыша на введенные извне гормоны? Если эмбрионы на такое введение реагируют, то нет серьезных оснований сомневаться и во влиянии собственных гормонов зародыша, конечно, если будет доказана их секреция.

Первая попытка обнаружить влияние инсулина на содержание сахара в крови куриных эмбрионов была сделана Хэнаном (Hanan,

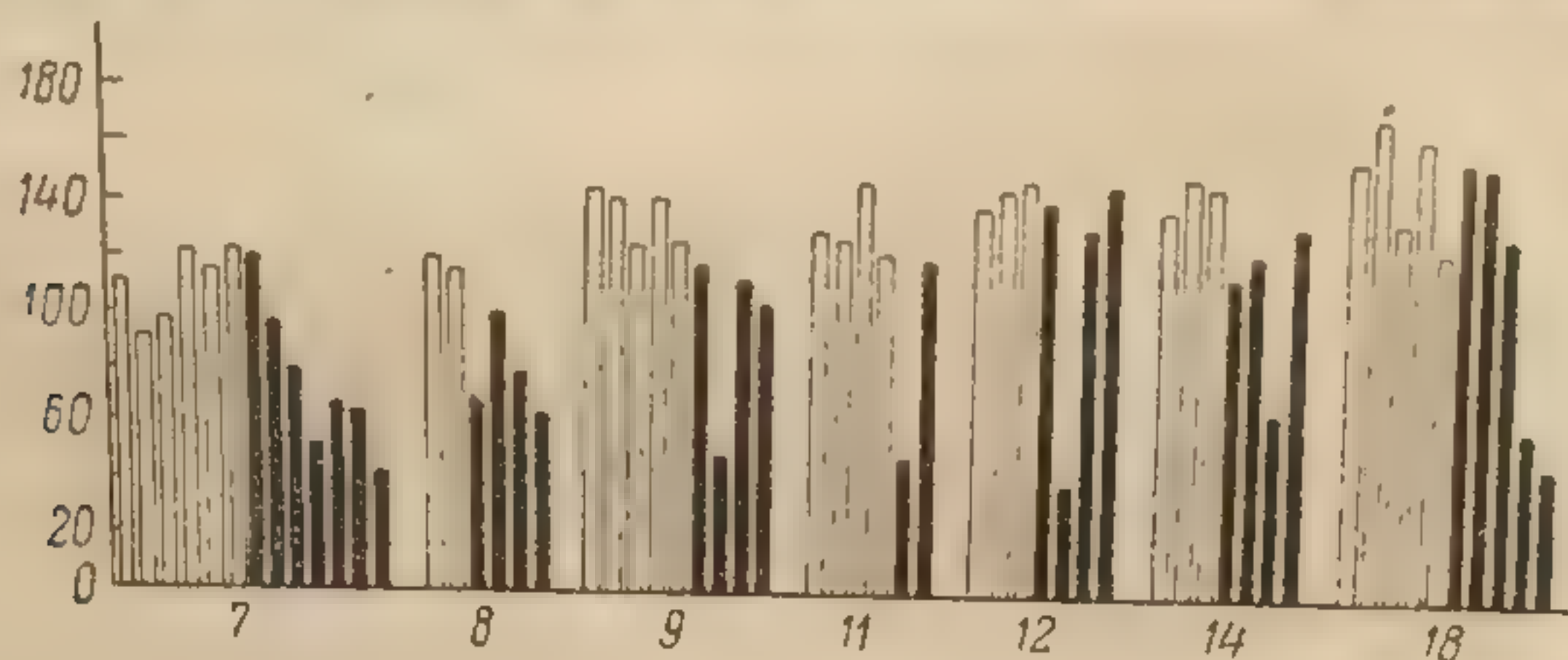


Рис. 36. Влияние инсулина на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 19436).

Темные столбики — эмбрионы, которым введен инсулин. Остальные обозначения те же, что на рис. 35.

1925). Он пришел к заключению, что гормон оказывает отчетливое гипогликемическое действие. Однако наблюдения Хэпана, во-первых, ограничиваются несколькими зародышами 14—16 дней, во-вторых, полученные им данные неубедительны, так как он приводит в качестве нормальных величин явно завышенные, а те, которые он принимает за гипогликемические, в действительности лежат в пределах нормы. Г. Е. Владимиров (1931а, 1931б) вводил большие дозы инсулина в воздушную камеру эмбрионов и не мог обнаружить какого-либо отчетливого эффекта. Это наряду с другими фактами и привело его к мнению, о котором говорилось выше, что в эмбриональный период развития отсутствуют специальные механизмы, регулирующие обмен веществ («аутоэргия»).

Нами (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943б) инсулин вводился в желток. Такой путь является более физиологическим. Для опытов мы брали зародышей 7 дней и старше. Результаты опытов не оставляют сомнения в том, что уже на сравнительно ранних стадиях развития куриные эмбрионы способны реагировать на введение инсулина гипогликемией (рис. 36). Этот факт был впослед-

ствии в  
понижен  
тривенно  
Л. Г. Ог  
Наш

были вы  
с нашими  
на 8-днев  
там.

В отче  
показана  
из ранее  
согласно

зывает ря  
ногость. I  
лии играе  
и уже у 6

Интересно  
инсулина  
эмбриона  
ным. По-н

способств  
вопросу м

Итак, л  
реагирова  
хара в кр

молодых э  
возникает  
гипоглике

подробно  
ческом и  
ного един

большинст  
ние на м  
существую

чение вли  
развития.

Опыты  
содержани  
1951, 1958  
у эмбрион  
инсулина  
(рис. 37). I  
далось да  
такое паде



ствии воспроизведен нами неоднократно. Особенно отчетливое понижение содержания сахара в крови инсулин вызывает при внутривенном введении его (опыты совместно с Э. М. Плисецкой и Л. Г. Огородниковой).

Наши первые опыты с внутрижелточным введением инсулина были выполнены в 1939—1940 гг. Поставленные одновременно с нашими опыты Дальтона и Хэнзелла (Dalton a. Hanzall, 1940) на 8-дневных куриных зародышах привели к тем же результатам.

В отчетливой форме гипогликемия у куриных эмбрионов была показана также Цвиллингом (Zwilling, 1948). Этот автор исходил из ранее опубликованных данных Ландауэра (Landauer, 1947), согласно которому введение инсулина 5-дневным зародышам вызывает ряд нарушений развития; в особенности выражена коротконогость. В целях выяснения вопроса, в какой мере в этой аномалии играет роль гипогликемия, Цвиллинг вводил инсулин в кровь и уже у 6-дневных зародышей мог констатировать гипогликемию. Интересно, что, по его данным, гипогликемия, вызванная введением инсулина, держится в течение нескольких дней. У 14-дневных эмбрионов содержание сахара в крови вновь оказывалось нормальным. По-видимому, к этому сроку возникают какие-то механизмы, способствующие возвращению содержания сахара к норме. К этому вопросу мы еще вернемся.

Итак, не подлежит сомнению, что куриные эмбрионы способны реагировать на введение инсулина понижением содержания сахара в крови. Эта способность может быть обнаружена у совсем молодых эмбрионов, даже не достигших второй недели. Естественно возникает вопрос, каков физиологический механизм инсулиновой гипогликемии в эмбриональный период развития. В главе V были подробно рассмотрены современные представления о физиологическом и биохимическом действии инсулина. Мы видели, что полного единства взглядов на этот счет не существует. Преобладающее большинство авторов согласно в том, что гормон оказывает влияние на мышечную ткань; относительно же действия на печень существуют разногласия. Тем больший интерес представляло изучение влияния инсулина на этот орган в эмбриональный период развития.

Опыты показали, что инсулин вызывает отчетливое повышение содержания гликогена в печени у куриных эмбрионов (Лейбсон, 1951, 1958a). Эффект этот, однако, мог быть обнаружен только у эмбрионов 8—13 дней. У более зрелых зародышей введение инсулина не вызывало увеличения концентрации гликогена (рис. 37). В отдельных опытах у эмбрионов старше 17 дней наблюдалось даже падение концентрации. У вылупившихся цыплят такое падение наблюдалось как правило.



Полученные данные были нами воспроизведены в опытах, в которых инсулин вводился не внутривенно, как раньше, а непосредственно в кровяное русло (Лейбсон, 1960б; Лейбсон и Плисская, 1960; Лейбсон и др., 1961). Принципиально были получены те же результаты. Единственное отличие заключалось

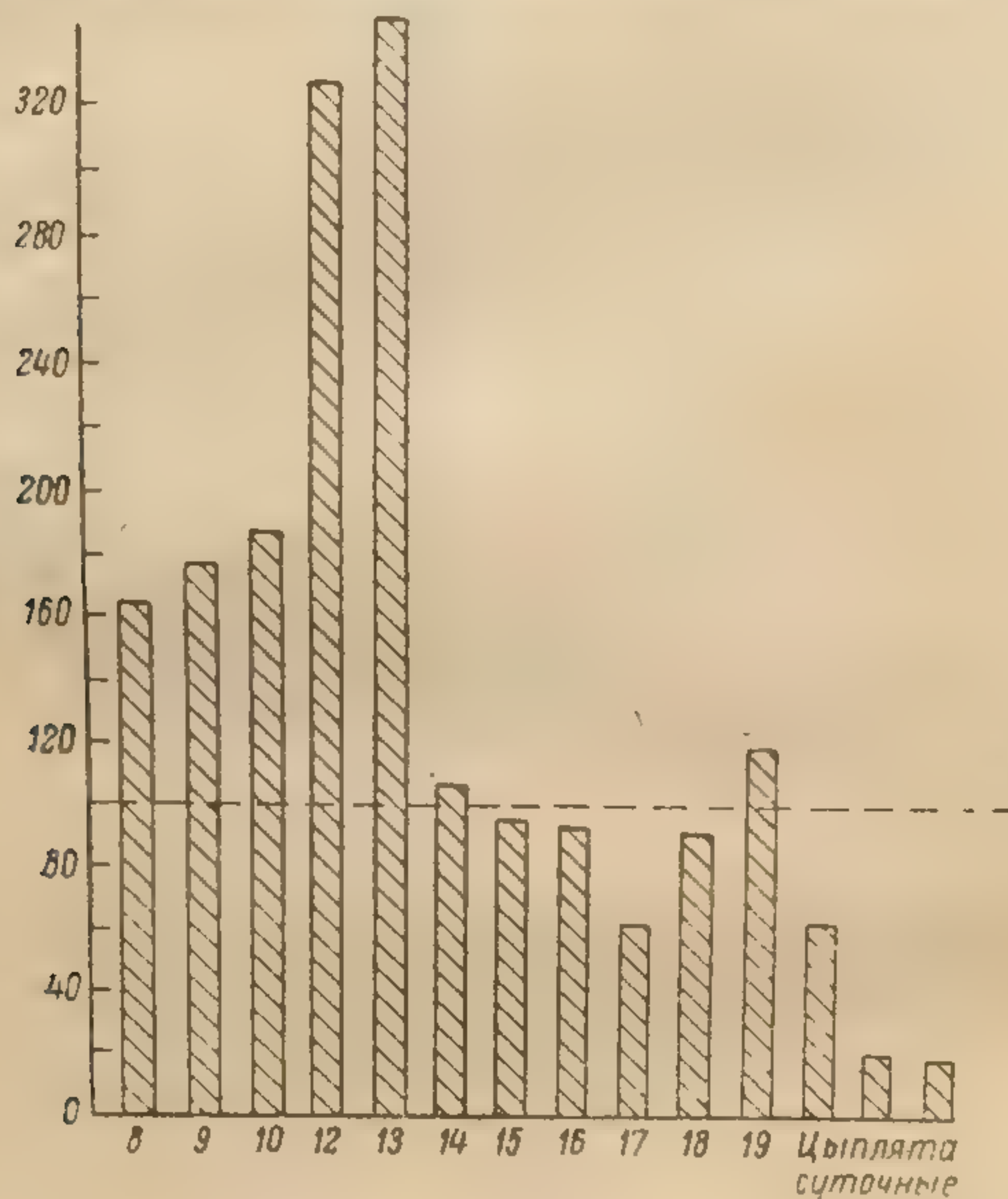


Рис. 37. Влияние инсулина на содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов. (Л. Г. Лейбсон, 1958а).

По горизонтали — возраст (в днях); по вертикали — концентрация гликогена (в % к средней величине контроля).

в том, что у эмбрионов старше 13 дней увеличение концентрации гликогена в печени иногда происходило, но оно держалось очень недолго. Таким образом, основной вывод остается в силе: стойкий характер это увеличение носит только у эмбрионов не старше 13 дней.

Чем же могут быть объяснены эти возрастные различия?

Прежде чем попытаться ответить на этот вопрос хотя бы предположительно, напомним некоторые данные, касающиеся взрослых животных. Мы видели выше, что у них отчетливое увеличение

концентрация  
только в с  
животных,  
инсулина  
нием жив  
констати  
зультате  
данше (Col  
исчерпыва  
инсулина  
в постнат  
общего им  
это общее  
Нам кажется  
речисленны  
гликогена  
гипогликем  
кроликах).

По наше  
эффекту ин  
вторичные  
жают.

Обратим  
в самом дел  
у эмбрион  
чения у бол  
следует иск  
веществ за  
всего, нам к  
цию гликог  
что эта коп  
срока она н  
остановитьс  
эмбрионов,  
ного исхода  
в это время  
На возмож  
вые было у  
Нидхэм же  
четов прише  
происходит  
8-м и 14-м  
когда инсул  
действие на  
тому, в усл



концентрации гликогена в печени может быть легко обнаружено только в случае панкреатического диабета. Что касается здоровых животных, то такое увеличение наблюдается лишь при введении инсулина на фоне голодания с последующим обильным кормлением животных углеводами. Только у молодых кроликов удалось констатировать увеличение концентрации гликогена в печени в результате введения инсулина, несмотря на продолжающееся голодание (Coldblatt, 1929). Перечисленными условиями в сущности исчерпывается возможность получения положительного эффекта инсулина в смысле влияния на печень у интактных животных в постнатальный период существования. Спрашивается, что общего имеется между указанными тремя случаями? Очевидно, это общее и благоприятствует положительному эффекту инсулина. Нам кажется, что такими благоприятствующими моментами в перечисленных случаях являются низкая исходная концентрация гликогена в печени, интенсивный гликонеогенез и отсутствие гипогликемии (за исключением опытов Голдблатта на молодых кроликах).

По нашему мнению, эти условия способствуют положительному эффекту инсулина потому, что при них в печени не происходят те вторичные процессы, которые этот положительный эффект искажают.

Обратимся теперь к результатам опытов на эмбрионах. Почему в самом деле инсулин вызывает увеличение гликогена в печени у эмбрионов, не достигших 14 дней, и не вызывает такого увеличения у более зрелых зародышей? Ответ на этот вопрос, очевидно, следует искать в тех особенностях, которыми отличается обмен веществ зародышей на различных стадиях развития. Прежде всего, нам кажется, следует отметить низкую исходную концентрацию гликогена в печени у менее зрелых эмбрионов. Мы знаем, что эта концентрация мала до 13-го дня развития: после же этого срока она начинает круто нарастать (стр. 265). Далее, мы должны остановиться на одной особенности обмена веществ 9 – 13-дневных эмбрионов, которая, быть может, имеет значение для положительного исхода опытов с инсулином. Речь идет об образовании у них в это время в довольно значительных размерах гликогена из жира. На возможность такого образования у куриных эмбрионов впервые было указано Г. Е. Владимировым и М. Я. Данилиной (1930). Нидхэм же (Needham, 1931) на основании произведенных им расчетов пришел к заключению, что образование гликогена из жира происходит у куриных зародышей особенно интенсивно между 8-м и 14-м днями инкубации, т. е. именно в тот отрезок времени, когда инсулин, по нашим данным, оказывает вполне заметное действие на печень в смысле обогащения ее гликогеном. По-видимому, в условиях такого усиленного гликонеогенеза из жира спо-



способность инсулина подавлять этот процесс и стимулировать липогенез не может проявиться в полной мере. В результате положительное влияние инсулина на содержание гликогена в печени, обусловленное стимуляцией синтеза гликогена из глюкозы или торможением гликогенолиза, выступает вполне отчетливо.

II, наконец, о значении гипогликемии. Она, по-видимому, является одной из причин, препятствующих накоплению гликогена в печени под влиянием инсулина в зрелом организме. В реакцию на гипогликемию включается как сама печень благодаря присущей ей гомеостатической функции, так и другие контринсулярные механизмы, прежде всего симпатoadреналовая система. Естественно, что печень будет реагировать на гипогликемию только в том случае, если инсулин действует не только на нее, но и на какие-либо другие ткани, и они также участвуют в понижении содержания сахара в крови. Во взрослом организме, как мы знаем, инсулин оказывает бесспорное влияние на мышцы. У эмбрионов же такое влияние могло быть обнаружено только по достижении ими 14—15 дней (Лейбсон и др., 1961). Что касается реакции со стороны симпатoadреналовой системы или иных контринсулярных механизмов, то на основании некоторых данных можно заключить, что они развиваются у куриных зародышей лишь к началу третьей недели (Zwilling, 1948; P. C. Лейбсон, 1960, и др.).

Из приведенных выше опытов и обсуждения их мы можем сделать целый ряд важных выводов. Прежде всего не приходится сомневаться в том, что уже в эмбриональный период развития печень реагирует на инсулин увеличением концентрации гликогена. Из того факта, что такое увеличение можно обнаружить только на сравнительно ранних стадиях развития, еще не следует, что инсулин не оказывает в более поздние сроки эмбриональной жизни никакого влияния на печень. Скорее можно предположить, что вторичные процессы не дают этому влиянию проявиться. Таким образом, гипогликемический эффект инсулина у куриных эмбрионов может быть если не полностью, то в значительной мере объяснен влиянием гормона на печень. Тем самым мы можем привести еще один аргумент в пользу участия печени в регуляции гликемии в эмбриональный период развития. Такому выводу не противоречат данные Цвиллинга (Zwilling, 1951), который нашел, что инсулин вызывает у куриных зародышей увеличение содержания гликогена в желточном мешке. Он заключает из этого, во-первых, что в основе инсулиновой гипогликемии у эмбрионов лежит влияние гормона на клетки желточного мешка и, во-вторых, что его опыты являются подтверждением представления Бернара о «временной печени». По-видимому, в какой-то период эмбриональной жизни участие в регуляции гликемии при-

нимают и в  
печени в ги  
нов предста  
бесспорным  
Из указ

вывод. Ест  
ного зарод  
первичного  
осложняющ  
изгляд, еще  
которые счи  
организма в  
образом, пре  
но и с более  
для пониман  
роны, являе  
лишены недо  
тканях. С д  
развития, п  
зрелый орга  
ний, которы  
животном в  
эффекты от  
нуть значени  
вопросов эн

В этом п  
который мол  
водили гипо  
дователями,  
дится к сня  
зарными и  
что опыты  
такому объ  
что невозмо  
торможения.  
развития, е  
чего устраня  
помним, что  
хара в крови  
Цвиллинга д  
лагать, что  
вещество над

Итак, не  
вызывает у  
держания са



нимают и печень, и желточный мешок. Во всяком случае участие печени в гипогликемическом эффекте инсулина у куриных эмбрионов представляется нам на основании приведенных выше опытов бесспорным.

Из указанных фактов мы можем сделать еще один серьезный вывод. Если увеличение концентрации гликогена в печени куриного зародыша под влиянием инсулина является проявлением первичного действия гормона, а отсутствие эффекта результатом осложняющих его вторичных процессов, то это является, на наш взгляд, еще одним доводом в пользу точки зрения тех ученых, которые считают, что печень принимает видное участие в реакции организма на инсулин (см. главу V). Опыты на эмбрионах, таким образом, представляют интерес не только с эмбриофизиологической, но и с более общей точки зрения. Они могут оказаться полезными для понимания действия гормонов вообще. Эмбрион, с одной стороны, является целостным организмом, и поэтому опыты на нем лишены недостатков, присущих экспериментам на изолированных тканях. С другой стороны, зародыш, особенно на ранних стадиях развития, представляет собой существо более примитивное, чем зрелый организм; он лишен еще тех регуляторных приспособлений, которые делают изучение гормональных влияний на целом животном настолько сложным, что трудно отделить первичные эффекты от вторичных. Мы считаем необходимым еще раз подчеркнуть значение зародыша как объекта изучения при решении общих вопросов эндокринологии и биохимии (Лейбсон, 1958а, 1959б).

В этом плане следует обратить внимание еще на один вывод, который может быть сделан из наших опытов. В главе V мы приводили гипотезу Кори, в дальнейшем развитую другими исследователями, согласно которой сущность действия инсулина сводится к снятию торможения с гексокиназы, вызванного гипофизарными и кортикальными гормонами. Там же мы указывали, что опыты на гипофизэктомированных животных противоречат такому объяснению. Опыты на эмбрионах также показывают, что невозможно свести все действие инсулина к снятию указанного торможения. У эмбрионов, во всяком случае на ранних стадиях развития, еще нет этих тормозящих факторов; инсулину еще нечего устранять, а тем не менее он оказывает свое действие. Напомним, что наши опыты с влиянием инсулина на содержание сахара в крови проводились на эмбрионах, начиная с 7 дней, а опыты Цвиллинга даже начиная с 6 дней развития. Оснований предполагать, что в это время функционирует гипофиз или корковое вещество надпочечников, у нас нет.

Итак, не подлежит сомнению, что инсулин, введенный извне, вызывает у эмбрионов, как и у взрослых особей, понижение содержания сахара в крови и что этот эффект осуществляется при



участии печени. Следовательно, если собственный островковый аппарат зародыша выделяет в кровь инсулин, то мы вправе полагать, что он оказывает влияние на гликогенную функцию печени, и тем самым на содержание сахара в крови. Спрашивается, какие имеются в нашем распоряжении данные о секреции инсулина в кровь в эмбриональный период развития?

До последнего времени мы располагали в этом отношении только морфологическим материалом. Согласно Потвину и Арону (Potvin et Aron, 1927), дифференциация островков начинается с 8-го или 9-го дня инкубации. На 10-й день развитие их прогрессирует, причем в это время наряду с типичными островками Лангерганса в железе могут быть обнаружены атипичные островки. Они отличаются своим мутным видом и обозначаются как островки Лагесса (Lentati, 1928). В дальнейшем они превращаются в типичные островки Лангерганса. К 14-му дню инсулярный аппарат можно считать вполне сформировавшимся. Гистогенез островков Лангерганса изучали также и другие авторы (Villamil, 1942; Moscona a. Zajicek, 1954; Lièvre, 1957a, 1957b).

По М. С. Мицкевичу (1957), первые островковые клетки обнаруживаются по периферии хвостовой части поджелудочной железы на 10—11-й день инкубации. В последующие дни развитие островков протекает довольно интенсивно, однако большинство из них состоит из клеток, протоплазма которых бедна секреторными гранулами. Зрелого состояния островки достигают к 14—15 дням.

Данные о морфогенезе островков свидетельствуют, таким образом, что возникновение их следует относить к 8—10-му дню. Однако их формирование заканчивается лишь к началу третьей недели эмбриональной жизни. Указать точно, когда островки начинают функционировать на основании изложенных данных нельзя. Относительно этого сведений в литературе почти нет. В капитальном труде Нидхэма (Needham, 1931) мы находим ссылку на устное сообщение Хэнана, согласно которому инсулин появляется в поджелудочной железе на 11-й день инкубации. Какой методикой пользовался автор для обнаружения гормона, неясно.

Нами (Лейбсон, 1960b, 1961; Лейбсон, Желудкова и Чилпингарян, 1960) была сделана попытка использовать для решения этого вопроса один из современных способов определения инсулина в крови — метод изолированной диафрагмы крысы. Как указывалось в главе V, объект этот очень чувствителен к инсулину. Достаточно прибавить к раствору, в котором инкубируется диафрагма ничтожное количество гормона, чтобы она стала поглощать глюкозу в большем количестве. В наших опытах она реагировала еще на инсулин в концентрации  $10^{-7}$  ед./мл. Результаты

опытов при  
нов 12 дней  
родышей о  
динамика

веденных дан  
баний доволь  
в достаточно  
ставляет несс  
во многих от  
1931), с этого  
гликоген над



опытов приведены на рис. 38. Как видно, плазма, взятая у эмбрионов 12 дней и моложе, инсулина не содержит. У 13-дневных зародышей он может быть с отчетливостью обнаружен. Какова динамика его изменений в дальнейшем, сказать на основании при-

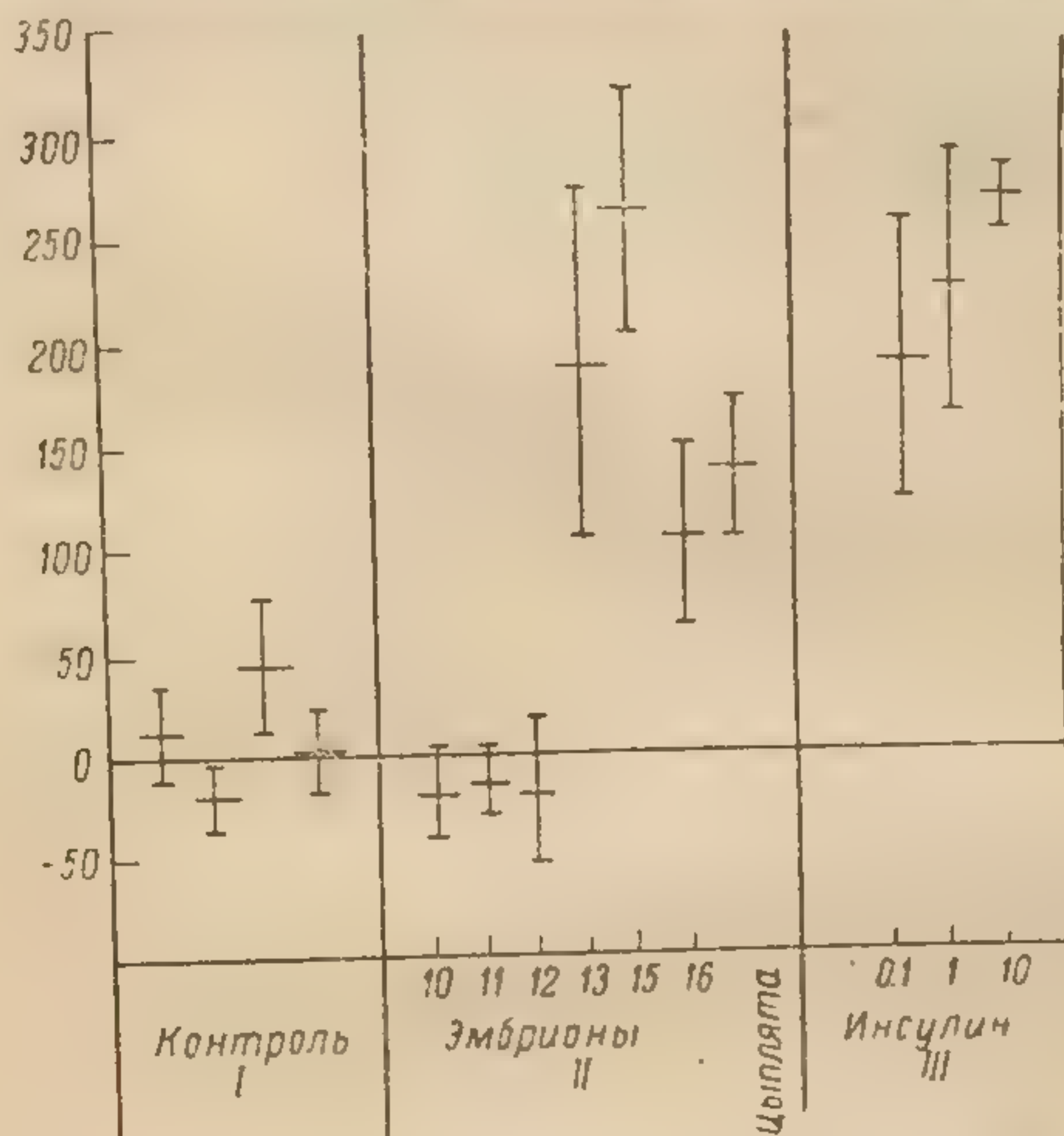


Рис. 38. Инсулиновая активность плазмы крови у куринных эмбрионов. (Лейбсон, Желудкова и Чилингарян, 1961).

По вертикали — избыточное поглощение глюкозы половинкой крысиной диафрагмы, помещенной в испытуемый раствор, по сравнению с другой половинкой, помещенной в солевой раствор, содержащий глюкозу (в мкг/10 мг сухого веса за 90 мин.); горизонтальные черточки — средние данные опыта (5—6 крыс); вертикальные линии — стандартная ошибка средней. I — контрольная группа (обе половинки диафрагмы погружены в чистый солевой раствор, содержащий глюкозу); II — половинка диафрагмы погружена в плазму 10—16-дневных эмбрионов и суточных цыплят; III — половинка диафрагмы помещена в солевой раствор, содержащий инсулин в указанной концентрации (в микроединицах на 1 мл).

веденных данных трудно, так как размах индивидуальных колебаний довольно велик. Однако тот факт, что инсулин выделяется в достаточно уловимых количествах именно на 13-й день, представляет несомненный интерес. Этот день является переломным во многих отношениях. Как было отмечено Нидхэмом (Needham, 1931), с этого момента в теле зародыша начинает превалировать гликоген над глюкозой. С этого же дня гликоген начинает уси-



ленно накапливаться в печени (Владимиров, 1930; Лейбсон, 1950a). Тогда же меняется реакция печени на инсулин (Лейбсон, 1951). Содержание сахара в крови начинает более круто подниматься (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943a; Zwilling, 1948; Konigsberg, 1954). Одним словом, этот срок связан с целым рядом сдвигов в углеводном обмене куриного зародыша.

Выше мы указывали на предположение, высказанное Ароном, о том, что появление гликогена в печени обусловлено началом секреции инсулина. Мы отмечали, что такое предположение не подтверждается фактами, так как гликоген в печени, как и в других органах, может быть обнаружен раньше, чем инсулин начинает выделяться поджелудочной железой. Теперь, когда мы точно знаем срок появления инсулина в крови, мы можем с большей уверенностью отвергнуть высказанное Ароном предположение. Однако долю истины оно, по-видимому, содержит. С началом секреции инсулина в кровь связано, по всей вероятности, не появление гликогена в печени, а его интенсивное накопление. Функция клеток печени с этого момента отчетливо меняется. Это проявляется в различных направлениях.

Необходимо еще раз в заключение подчеркнуть, что чувствительность тканей к инсулину возникает у куриных эмбрионов раньше, чем он появляется в крови. Речь идет об истинном инсулине, а не о каком-то инсулиноподобном веществе, обнаруженном в желтке куриного яйца (Holland et al., 1934). Играет ли оно какую-либо физиологическую роль, мы не знаем.

Переходим к другому гормону, играющему в регуляции гликемии у взрослых важную роль, — к адреналину.

Г. Е. Владимиров (1931a, 1931b) вводил адреналин, как и инсулин, в воздушную камеру зародыша. Он пришел к выводу, что гормон повышает содержание сахара в крови только в самые последние дни инкубации.

Наши опыты (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943b) показали, что уже у 7-дневных эмбрионов можно обнаружить хотя и небольшое, но бесспорное повышение содержания сахара в крови в ответ на внутрижелточное введение адреналина (рис. 39). У испытуемых зародышей всех исследованных сроков развития уровень гликемии несколько выше, чем у контрольных эмбрионов. Обращает на себя внимание, что некоторые зародыши 7—8 дней реагировали на введение адреналина не гипергликемией, а гипогликемией. Мы объясняем это явление так же, как объясняли результат введения эфедрина: усилением гликолиза в тканях и недостаточным содержанием гликогена в печени для компенсации увеличенного расхода глюкозы. Следует отметить, что такое понижение содержания сахара в крови в ответ на введение адреналина мы наблюдали только в одной серии опытов. Попытка воспроизвести этот

эффект  
эффект  
То,  
тах выр  
нием  
чувств  
чевская  
что эмб  
чем зр  
налицу

Слишком  
Для нас  
вать на  
мией.

В гла  
щие, что  
дение ад  
Естестве  
ние гли  
по этому  
ставил о  
вне орга  
татам. Э  
и 18 дне  
мых зар  
и Ханзе  
8-дневн  
вызывае  
при доза



эффект закончилась неудачей. Наоборот, гипергликемический эффект был выражен в добавочных опытах более отчетливо.

То, что гипергликемический эффект адреналина в наших опытах выражен не очень резко, находится в соответствии с утверждением ряда авторов, что новорожденные животные и дети менее чувствительны к адреналину, чем взрослые (Лауэр, 1948; Толкачевская, 1949). С другой стороны, А. В. Кибяков (1949) считает, что эмбриональные ткани более чувствительны к этому гормону, чем зрелые. Нам трудно сравнивать чувствительность к адреналину в наших опытах с результатами изучения взрослых особей.

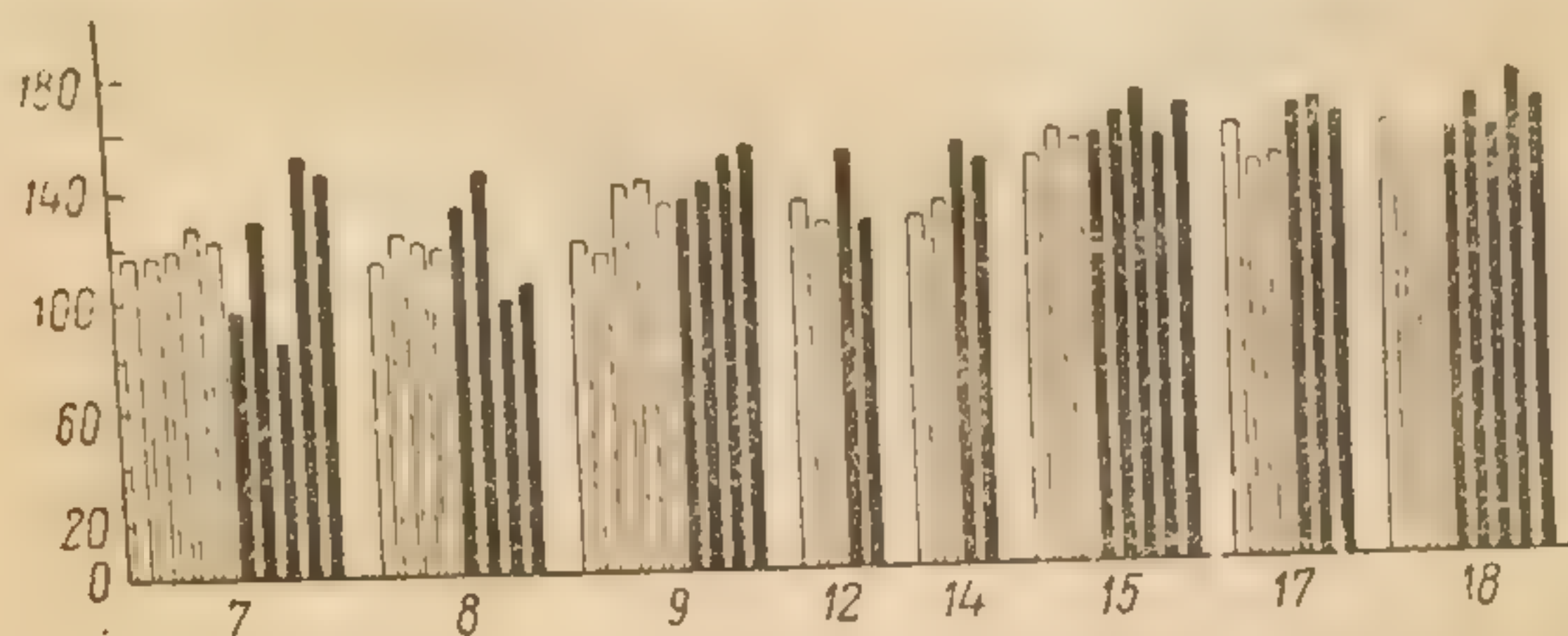


Рис. 39. Влияние адреналина на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. (Л. Г. Лейбсон и Р. С. Лейбсон, 1943б).

Темные столбики — эмбрионы, которым введен адреналин. Остальные обозначения те же, что на рис. 35.

Слишком различны способы введения и другие условия опыта. Для нас важно констатировать, что зародыши способны реагировать на адреналин небольшой, но вполне выраженной гипергликемией.

В главе V были изложены литературные данные, показывающие, что повышение содержания сахара в крови в ответ на введение адреналина обусловлено усилением гликогенолиза в печени. Естественно было поэтому исследовать, уменьшается ли содержание гликогена в печени под влиянием адреналина. В литературе по этому вопросу имеется несколько работ. Джилл (Gill, 1938) ставил опыты сначала на эмбриональной печени, выращиваемой вне организма. Такие опыты привели к отрицательным результатам. Эксперименты *in vivo* производились на зародышах 11, 14 и 18 дней развития. Концентрация гликогена в печени у испытуемых зародышей оказалась меньше, чем у контрольных. Дальтон и Хэнзелл (Dalton a. Hanzall, 1940) использовали для опытов 8-дневных зародышей. Они пришли к заключению, что адреналин вызывает уменьшение концентрации гликогена в печени только при дозах, приводящих к некрозу тканей, и потому считают наблю-



давшиеся под влиянием адреналина изменения гликогена артефактом. Рамницеану и соавторы (Râmniceanu et al., 1956) нашли, что адреналин, будучи введен эмбрионом до 12 дней, вызывает уменьшение концентрации гликогена в печени, а после — увеличение.

Нами (Лейбсон, 1960а) были поставлены в 1939—1940 гг. опыты, в которых удалось наблюдать заметное падение концентрации гликогена в печени в результате внутрижелточного введения адреналина. Однако в реакции эмбрионов на адреналин мы констатировали отчетливые возрастные различия. Эмбрионы моложе 12 дней всегда отвечали на гормон понижением концентрации гликогена в печени, 12-дневные реагировали либо понижением концентрации, либо повышением, по-видимому в зависимости от исходного уровня. У 13-дневных эмбрионов содержание гликогена также уменьшалось. Начиная с 14 дней в одной серии опытов наблюдалось отчетливое уменьшение содержания гликогена в печени, в другой концентрация не менялась. Для объяснения этого различия было высказано предположение, что оно обусловлено сезонными особенностями яиц. Первая серия опытов была проведена осенью, вторая в начале лета. Возможно, что для осуществления гликогенолитического эффекта адреналина требуется наличие в зародыше какого-то добавочного фактора витаминной природы. В литературе встречаются указания на важное значение для адреналинового эффекта витамина С (Утевский и Бутом, 1946; Киверин и Киверина, 1950). Может быть, в различных результатах двух серий опытов повинны другие моменты. Следует помнить, что у взрослых животных далеко не всегда удается констатировать уменьшение концентрации гликогена в печени под влиянием адреналина. По-видимому, как и в случае инсулина, вторичная реакция осложняет первичную. Мы опять убеждаемся, что зародыш на ранних стадиях его развития дает возможность наблюдать эффект гормона в более чистом виде. Надо иметь, кроме того, в виду, что адреналин не только усиливает гликогенолиз, но и стимулирует образование гликогена (см. главу V). Может быть, на более поздних стадиях развития оба влияния уравновешивают друг друга. Эффект адреналина, даже когда он в наших опытах наблюдался с отчетливостью, продолжался лишь короткое время. В опытах, в которых печень анализировалась через 6—10 час. после введения гормона, уменьшенного содержания гликогена в ней уже нельзя было обнаружить. Либо сказывалась вторая сторона действия адреналина, либо печень сама восстанавливала запасы гликогена после того, как они оказались истраченными.

Так или иначе, согласно полученным нами и другими авторами данным, адреналин вызывает у эмбрионов уменьшение concentra-

ции гликогена  
лением  
к тому же  
наличия угле  
на содержание  
чень. II о  
предполаг  
в кровь го  
Морфолог  
раннем ра  
1952), вр  
щество и с  
инкубаци  
симпатичес  
в надпочеч  
сону (Daw  
чинается с  
жепы на 7  
ткань може  
в надпочеч  
Не мен  
деления ад  
Хогбен  
куриного эм  
для развит  
объясняется  
более совер  
Лютц и Кэз  
почечниках  
леза во все  
подтвердил  
наличия в  
инкубации.  
Окуда, дал  
в надпочечн  
чок может б  
рионов, т. е.  
шествующих  
Гейлинга (L  
почечниках,  
торы не мо  
у 7-дневных  
вой культур  
В послед  
реналина в



ции гликогена в печени. Этот эффект легче всего объяснить усилением гликогенолиза. Мы, следовательно, опять приходим к тому же выводу, что и при изучении действия инсулина: адреналин уже в эмбриональный период жизни оказывает влияние на содержание сахара в крови благодаря своему действию на печень. И опять возникает тот же вопрос: какие мы имеем основания предполагать, что собственные надпочечники зародыша выделяют в кровь гормон?

Морфологические данные свидетельствуют о сравнительно раннем развитии надпочечников. Так, согласно Лилли (Lillie, 1952), вращение симпатических элементов в корковое вещество и образование хромоафинной ткани происходит с 8-го дня инкубации. Д. М. Голуб (1936) также указывает, что превращение симпатической нервной ткани в хромоафинную ткань происходит в надпочечниках куриного зародыша на 8-й день. Согласно Доусону (Dawson, 1953), дифференцировка медуллярных клеток начинается с 6-го дня. Первые следы хромоафина могут быть обнаружены на 7—8-й день. Следует иметь в виду, что хромоафинная ткань может быть найдена у эмбрионов до того, как она появляется в надпочечниках (Кибяков, 1949).

Не меньший интерес представляют для нас результаты определения адреналина в надпочечниках.

Хогбен и Крю (Hogben a. Crew, 1923) нашли, что надпочечники куриного эмбриона содержат адреналин только начиная с 16-го дня развития. Однако такой поздний срок, указываемый авторами, объясняется, очевидно, несовершенством их методики. Применяя более совершенный биологический способ определения адреналина, Лютц и Кэз (Lutz u. Case, 1925) смогли его обнаружить уже в надпочечниках 8—10-дневных зародышей. После же 10-го дня железа во всех случаях содержала адреналин. Окуда (Okuda, 1928) подтвердил данные Лютца и Кэза, констатируя наличие адреналина в надпочечниках куриного зародыша уже на 8-й день инкубации. На 7-й день гормон во всех пробах отсутствовал. Окуда, далее, пришел к выводу, что содержание адреналина в надпочечниках нарастает неравномерно. Особенно резкий скачок может быть отмечен у 13—14-дневных и у 20—21-дневных эмбрионов, т. е. перед самым вылуплением. Данные Окуда и предшествующих авторов находят подтверждение в работе Люнса и Гейлинга (Lewis a. Geiling, 1935), проводивших свои опыты на надпочечниках, выращиваемых в условиях культуры тканей. Эти авторы не могли обнаружить адреналин в надпочечниках, взятых у 7-дневных зародышей, но после трехдневного развития в тканевой культуре он мог быть обнаружен в них совершенно отчетливо.

В последние годы при изучении вопроса о содержании адреналина в надпочечниках у куриных эмбрионов были приме-



нены химические и гистохимические методы. Д. Н. Манухин и Г. А. Бузников (1959) применили колориметрический метод Шоу и нашли, что следы адреналина появляются в надпочечниках на 9-й день, а определяемые количества на 10-й. В последующие дни содержание адреналина неравномерно увеличивается, причем могут быть отмечены два скачка: на 17—19-й дни и в дни наклева.

Близкие результаты были получены нами в опытах с Е. М. Стабровским. Нами применялся флюорометрический метод, разработанный А. М. Утевским и его сотрудниками. Исследование показало, что адреналин может быть определен количественно в надпочечниках, начиная с 11-дневного возраста. Примененная нами методика не давала возможности определить адреналин в более ранние сроки. После появления гормона количество его неравномерно нарастает. Особенно интенсивное нарастание мы нашли в те же дни, что и Д. Н. Манухин и Г. А. Бузников. Важно подчеркнуть, что нам удалось определить адреналин в целом эмбрионе в возрасте, когда надпочечники его еще не содержат.

Таким образом, как морфологические данные о развитии надпочечников, так и результаты определения адреналина свидетельствуют о сравнительно раннем образовании его у куриных зародышей. Следовательно, он может уже сравнительно рано оказывать влияние на гликогенную функцию печени и тем самым на содержание сахара в крови.

Мы не располагаем данными относительно влияния других гормонов на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. В то же время мы можем привести ряд фактов, относящихся к влиянию гормонов на гликогенную функцию печени. Приведем прежде всего данные о влиянии кортизона. Сэмс и Лизм (Sammes a. Leathem, 1952), изучая влияние кортизона и других кортикостероидов на развитие куриных зародышей, исследовали также влияние их на содержание гликогена в печени. Авторы нашли, что у 6—8-дневных эмбрионов количество гликогена в печени под влиянием кортизона уменьшается, а после 9-го дня возрастает. Особенно же значительное увеличение может быть констатировано у эмбрионов 13 дней и старше. Определение гликогена производилось гистохимическим способом. Ни числового материала, ни микрофотографий они в своем кратком сообщении не приводят; более же подробного описания их опытов нам найти не удалось. Вестон (Weston, 1956), изучавший влияние кортизона на химический состав печени у куриных зародышей, пришел к заключению, что до 18-дневного возраста увеличение количества гликогена в печени под влиянием кортизона не может быть подтверждено статистически; нарастание же концентрации обусловлено, по его мнению, меньшим весом печени зародышей, подвергшихся действию кортизона.



На основании наших опытов (Лейбсон и Желудкова, 1960) мы можем утверждать, что кортизон несомненно увеличивает содержание гликогена в печени у куриных зародышей (рис. 40). Эффект не может быть объяснен отставанием развития печени под влиянием кортизона, так как наши опыты длились непродолжительное время и он не мог оказать какого-либо задерживающего влияния на развитие печени за этот срок. Следует, однако, подчеркнуть, что в отличие от инсулина и адреналина кортизон оказывает влияние только на зародышей, достигших 10 дней развития. Как указывалось в главе V, увеличение концентрации гликогена в печени под влиянием глюкокортикоидов объясняется усилением процессов образования углеводов из других веществ (жиров и белков). По-видимому, у эмбрионов моложе 10 дней отсутствуют какие-то ферментативные системы, ответственные за эти процессы и вместе с тем чувствительные к кортизону. Можно привести и другие объяснения, почему печень зародышей, не достигших 10 дней, нечувствительна к кортизону. Так, согласно некоторым авторам, кортизон оказывает действие на печень только после превращения в гидрокортизон (Ashton a. Cook, 1952). Если это так, то можно было бы предположить, что у зародыша ранних сроков развития еще не созрели ферментативные системы, обуславливающие это превращение. Для проверки данного предположения необходимы опыты с введением куриным эмбрионам гидрокортизона.

Следует остановиться еще на одной стороне вопроса. Фодден заключил из своих опытов, что кортизон ведет к увеличению концентрации гликогена в печени только при наличии инсулина (Fodden, 1958). Однако наши опыты показывают, что присутствие инсулина для этого эффекта не обязательно: инсулин появляется в крови только на 13-й день, между тем как кортизон оказывается эффективным уже у 10-дневных зародышей. На данном примере мы еще раз убеждаемся в ценности эмбриофизиологического метода для решения некоторых общих вопросов эндокринологии.

Конигсберг (Konigsberg, 1954) пытался выяснить роль гипофиза в регуляции углеводного обмена у куриных эмбрионов. Для этой цели он удалил его вместе с головой зародыша. До 14-го дня удаление гипофиза не отражалось на содержании гли-

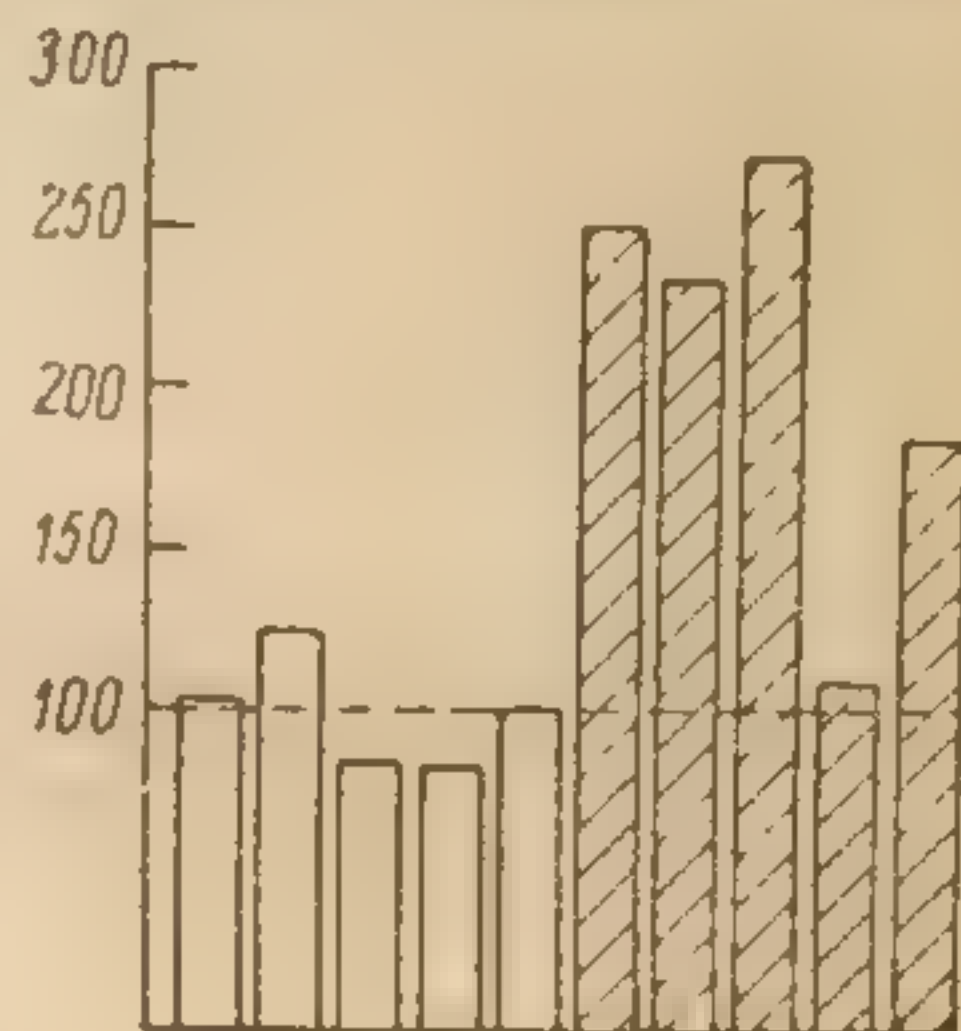


Рис. 40. Влияние кортизона на содержание гликогена в печени у 10-дневных куриных эмбрионов. (Лейбсон и Желудкова, 1960).

По вертикали — концентрация гликогена (в % к средней концентрации у контрольных эмбрионов). Светлые столбики — контрольные эмбрионы; заштрихованные — эмбрионы, которым введен кортизон.



когена в печени, после же этого срока у «гипофизэктомированных» эмбрионов концентрация гликогена была значительно выше, чем в норме. Автор полагает, что такой результат обусловлен отсутствием тиреотрофного гормона гипофиза и выпадением функции щитовидной железы. Действительно, как показал М. С. Мицкевич (1957), введение тироксина эмбрионам ведет к падению содержания гликогена в печени.

Мы видим, таким образом, что целый ряд эндокринных желез оказывает влияние на гликогенную функцию печени и тем самым принимает участие в регуляции содержания сахара в крови в эмбриональный период развития цыпленка.

Виллье (Willier, 1954, 1956) полагает, что с точки зрения гормонального контроля развитие процессов метаболизма у куриного эмбриона может быть разделено на три периода: 6—9 дней, когда процессы обмена веществ у эмбрионов протекают вне влияния эндокринных желез; 10—13 дней, когда железы внутренней секреции начинают функционировать и оказывать влияние на процессы метаболизма; 14—20 дней, когда участие желез внутренней секреции и интеграция метаболических процессов становятся все более и более выраженными. Приведенные выше данные в большой мере соответствуют этой схеме Виллье.

Неясно, однако, является ли контроль эндокринных желез пассивным или активным; выделяют ли они гормоны в определенном, характерном для данного срока развития количестве или активно вмешиваются в регуляцию свойств внутренней среды (в частности, гликемии), реагируя на ее изменения увеличением или уменьшением секреции? На этот вопрос мы с уверенностью дать ответ не можем. Некоторые факты, однако, представляют для нас интерес с этой точки зрения.

Как было указано выше, Цвиллинг нашел, что введение 5-дневным зародышам инсулина ведет к понижению содержания у них сахара крови, которое держится все последующие дни вплоть до 13—14-го дня, после чего оно принимает нормальное значение. Очевидно, в это время возникают какие-то физиологические механизмы, реагирующие на гипогликемию и ликвидирующие ее. К такому же выводу мы пришли на основании изучения влияния инсулина на гликоген печени. Мы высказали выше предположение, что одним из факторов, препятствующих накоплению гликогена в печени у зародышей старше 13 дней, является реакция каких-то созревших к этому времени контринсулярных механизмов. Возможно, что к этому сроку вступает в строй симпатoadреналовый механизм. В этой связи следует привести опыты Р. С. Лейбсон (1960), которая обнаружила, что введение инсулина куриным эмбрионам ведет к увеличению веса надпочечников у цыплят. Особенно отчетлив этот



эффект при повторном введении инсулина. Однако гипертрофия надпочечников у цыплят наблюдается только тогда, когда инсулин вводится эмбрионам старше 13 дней; при введении же более молодым зародышам гипертрофии надпочечников констатировать не удастся. Эффект этот требует изучения. Отметим, что у взрослых птиц гипертрофия надпочечников в результате введения инсулина была ранее установлена Риддлем и соавторами (Riddle, Honeywell a. Fisher, 1924).

Второй факт, на котором мы должны коротко остановиться, заключается во влиянии гипоксии на содержание сахара в крови и гликогена в печени у куриных зародышей (Лейбсон, 1954б, 1960г). Нами было установлено, что у эмбрионов, развивающихся в условиях гипоксии, наблюдаются отчетливые отклонения углеводного обмена от нормы. Содержание сахара в крови у таких эмбрионов либо понижено, либо повышено, хотя встречаются и нормальные значения гликемии. Отклонения от нормы могут быть отмечены у зародышей всех сроков развития, за исключением 7—8 дней. Содержание гликогена в печени также бывает пониженным или повышенным. Однако в этом отношении удастся установить связь характера отклонения с возрастом зародыша (рис. 41). Случаи понижения концентрации гликогена в печени до 14 дней не встречаются. У 12—13-дневных эмбрионов отчетливо выражено повышение концентрации. В дальнейшем повышение встречается все реже и реже, а понижение, наоборот, учащается. На основании ряда соображений мы высказали предположение, что гипергликемия и увеличение концентрации гликогена в печени являются проявлением адаптации организма к гипоксии, а гипогликемия и уменьшение концентрации — про-

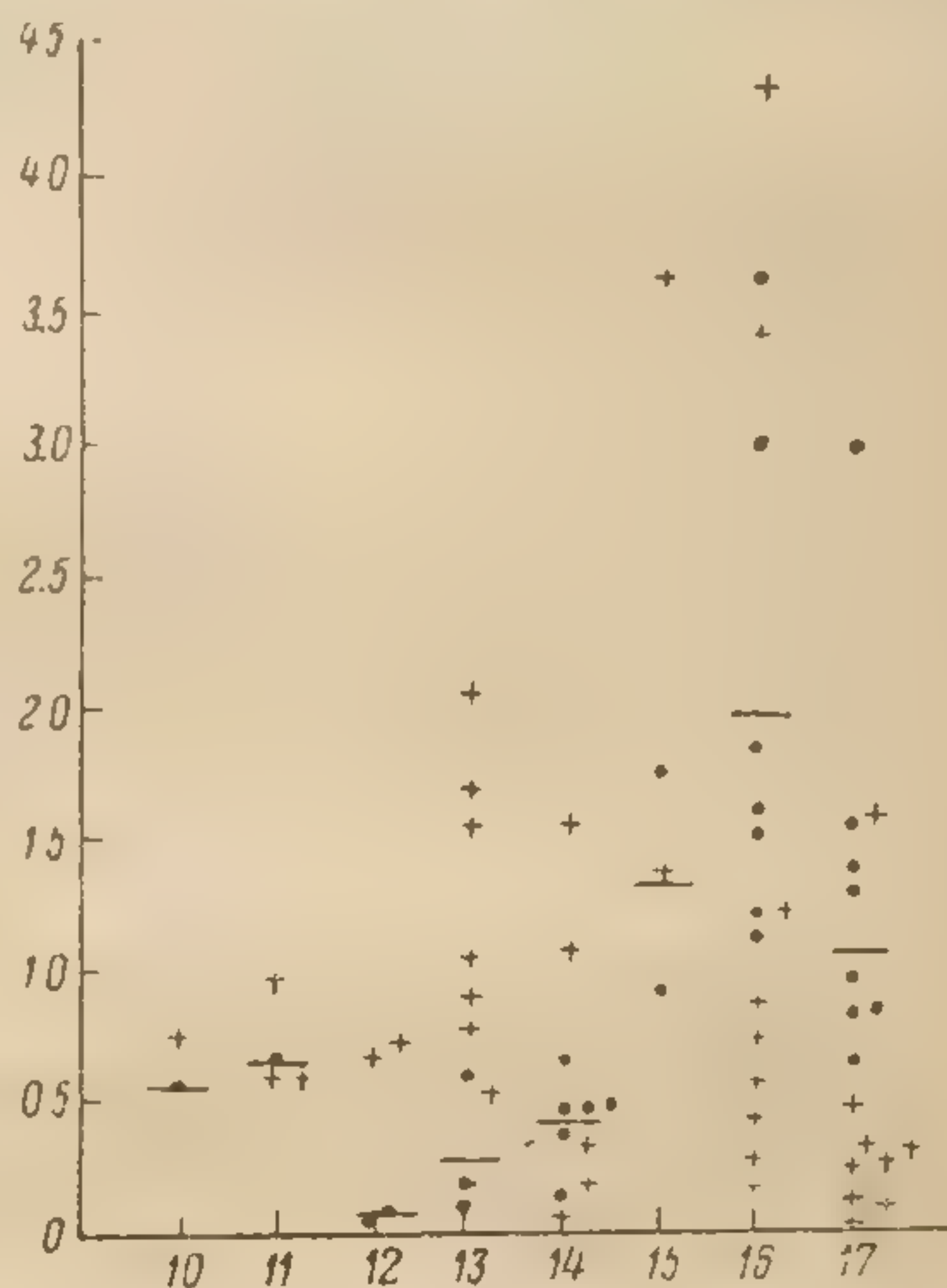


Рис. 41. Концентрация гликогена в печени у контрольных и «гипоксических» эмбрионов. (Лейбсон, 1960б).

По оси абсцисс — дни инкубации; по оси ординат — содержание гликогена в печени (в %). Точки — концентрация гликогена в печени у контрольных эмбрионов; крестики — у «гипоксических»; черточки — средняя концентрация для данного дня инкубации (у контрольных зародышей).



явлением недостаточности регуляторных механизмов. Действительно, повышение уровня гликемии в условиях пониженного атмосферного давления у взрослых животных и людей наблюдалось неоднократно (Владимиров и др., 1939; Leipert u. Kellersmann, 1942). Описано у взрослых также повышение содержания гликогена в печени (Evans, 1935; Langley, 1958). Важно, что в таком повышении активное участие, согласно указанным авторам, принимает кора надпочечников. Можно ли предполагать, что и у эмбрионов она также ответственна за наблюдающееся изменение?

Корковое вещество надпочечников у куриных эмбрионов, как отмечено выше, развивается довольно рано (Dawson, 1953). Согласно Кэзу (Case, 1952), удаление гипофиза ведет к задержке развития надпочечников начиная с 12—13-го дня. Следовательно, с этого времени они реагируют на АКТГ, выделяемый передней долей гипофиза. То, что надпочечник у куриного зародыша способен реагировать на введенный извне АКТГ, было доказано в нашей лаборатории Т. И. Мазиной. Реакция может быть обнаружена у зародышей начиная с 12 дней развития. Именно с этого времени можно наблюдать отчетливое повышение гликогена в печени при гипоксии. Можно считать, что во всяком случае с этого возраста кора надпочечника функционирует. Поскольку нами было показано, что такое повышение можно вызвать у зародышей кортизоном, ничто не мешает нам допустить, что надпочечники принимают в описанной реакции на гипоксию активное участие. Конечно, для окончательного решения вопроса потребуются дальнейшие исследования.

Мы, таким образом, допускаем, что эндокринные железы зародыша не только пассивно влияют на процессы обмена веществ, но и активно участвуют в регуляции такого важного свойства внутренней среды, как содержание сахара в крови.

Возникает законный вопрос: каково же участие нервной системы в описанных реакциях, а также в других проявлениях регуляторной функции эндокринных желез? Мы знаем, что в зрелом организме деятельность желез внутренней секреции в значительной степени осуществляется под контролем нервной системы. Необходимо ответить также на вопрос, не оказывает ли в эмбриогенезе нервная система регулирующего влияния на метаболизм еще до того, как стали функционировать железы внутренней секреции?

Мы не имеем возможности вступать здесь в обсуждение этого вопроса в общей форме. Ограничимся указанием, что попытка решения его представляет большие трудности. Мы пытались подойти к решению, используя нейротропные яды. Так, для выяснения вопроса об участии симпатической нервной системы в регу-

ляции глук  
выше. Прим  
вещества не  
заключенным  
и соавт. раб  
морфий и  
также пре  
в ранний пе  
на печень, а  
однако точн  
ставляют.

Что каса  
ческой нервн

Зачатки  
сравнительно  
от окружающ  
подвергаются  
чатки вторич  
ными погра  
В эти же дн  
вегетативной  
реиние орга  
мому, пачни  
к 8-му дню  
снабжены си  
температуре пе  
ваться приве  
кемии, нахо  
что эфедрин  
начиная с 9

Однако с  
нервация пе  
вершено пе  
и о включен  
мозга. Вопр  
у куриного  
По какой-ли  
личных стад  
изучено раз  
относящейся  
А. А. Вол  
могут быть  
локализован  
на механич  
ными реакц



ляции гликемии мы применяли эфедрин. Эти опыты описаны выше. Примененные нами никотин, морфий и некоторые другие вещества не дали однозначных результатов. Опыты остались незаконченными. Аналогичная попытка была сделана Рампицеану и соавторами (Râmniceanu et al., 1956), вводившими эмбрионам морфий и люмингал, однако толкование результатов их опытов также представляется довольно трудным. Авторы считают, что в ранний период развития вещества действуют непосредственно на печень, а с 12 дней — через центральную нервную систему, однако точных доказательств такого толкования они не представляют.

Что касается морфологических данных о развитии периферической нервной системы, то мы приведем лишь некоторые факты.

Зачатки симпатических узлов возникают в эмбриогенезе сравнительно рано. Уже к концу 4-го дня они резко отграничены от окружающих тканей (Müller u. Ingvar, 1923). С 6-го дня они подвергаются обратному развитию. В это время возникают зачатки вторичных стволов, которые и являются у птиц окончательными пограничными симпатическими стволами (Кнорре, 1949). В эти же дни происходит и развитие периферических элементов вегетативной нервной системы. Печень, желудок и другие внутренние органы получают симпатическую иннервацию, по-видимому, начиная с 6-го дня. Можно ориентировочно считать, что к 8-му дню все органы тела, в том числе и скелетные мышцы, снабжены симпатическими нервами, хотя точных данных мы в литературе не нашли. Наши опыты с эфедрином, если придерживаться приведенного выше толкования вызываемой им гипогликемии, находятся в согласии с таким допущением. Напомним, что эфедрин вызывает отчетливую гипогликемию у эмбрионов начиная с 9 дней.

Однако сказать, какое участие принимает симпатическая иннервация печени в регуляции ее гликогенной функции, мы совершенно не можем. Не можем мы сказать ничего определенного и о включении в деятельность вегетативных центров головного мозга. Вопросу о развитии гипоталамо-гипофизарной системы у куриного эмбриона посвящена работа Лэга (Legait, 1959). Но какой-либо ясности в вопрос о функции этой системы на различных стадиях эмбриогенеза она не вносит. Более подробно изучено развитие рефлекторной деятельности нервной системы, относящейся к двигательной сфере (Волохов, 1951). Согласно А. А. Волохову, первые движения рефлекторного характера могут быть отмечены на 7-й день инкубации. Сначала они строго локализованы, но уже на 9—10-е сутки эмбрионы реагируют на механическое раздражение генерализованными рефлекторными реакциями тонического характера. В последующие дни эти



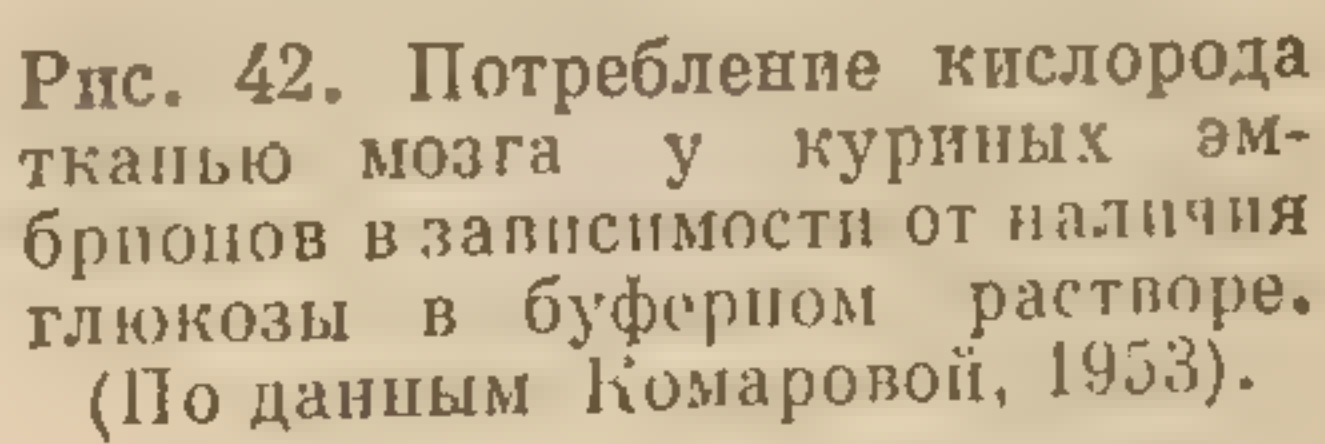
реакции становятся все более выраженными и могут быть легко вызваны почти со всех рефлексогенных зон. Затем они постепенно ослабляются и к концу 15-х суток исчезают вовсе. Волохов приходит к заключению, что стадия генерализованных реакций связана с функциональным созреванием стволовой части мозга. Начиная с 14—15-го дня инкубации, а в особенно отчетливой форме с 16—17-го дня на смену генерализованным рефлексорным реакциям приходят специализированные. Специализация рефлексорных реакций продолжается вплоть до вылупления цыпленка.

Не имея прямых данных об участии нервной системы в регуляции гликемии в эмбриональный период развития цыпленка, мы попытаемся получить некоторое представление об этом из сопоставления тех сведений о регуляции содержания сахара в крови, которые нами были изложены на предыдущих страницах, и только что приведенных данных о развитии нервной системы. Однако прежде чем перейти к такому сопоставлению, остановимся еще на одной группе фактов. Они относятся к особенностям обмена веществ развивающегося мозга. Во введении к нашему труду мы писали, что понять те или иные свойства внутренней среды можно, только выяснив потребность в них со стороны органов тела и в особенности со стороны мозга на различных стадиях развития. Такое изучение в отношении глюкозы было проведено в нашей лаборатории Т. Ф. Комаровой (1953). Она изучала процессы дыхания и анаэробного гликолиза в ткани мозга в различных условиях среды, в частности при различной концентрации глюкозы. Если исследовать дыхание мозга куриных эмбрионов в условиях фосфатного буфера без добавления глюкозы, то можно констатировать, что потребление кислорода, рассчитанное на единицу влажного веса, с возрастом постепенно повышается. После 18-го дня, однако, интенсивность дыхания больше не увеличивается. Если же исследовать дыхание мозга в фосфатном буфере с прибавлением глюкозы, то оказывается, что в этих условиях кривая дыхания с 13—14-го дня инкубации устремляется вверх более круто, и это повышение продолжается во все последующие дни (рис. 42). Кривые дыхания, полученные в опытах с прибавлением глюкозы и без нее, протекают примерно до 13—14-го дня почти параллельно. На ранних стадиях развития, следовательно, прибавление глюкозы оказывает на дыхание мозга лишь незначительное влияние. После же этого срока влияние ее сказывается все больше и больше. Особенно выраженным оно становится с 18-го дня, когда дыхание в растворе без глюкозы вообще перестает увеличиваться. Очевидно, потребность в глюкозе становится больше с 13—14-го дня и особенно с 18-го дня.

Сопоставление  
распоряжения  
личных ста  
эмбриона  
центрально  
мозга в гл  
Основны  
ставлений,  
следующую  
развития м  
щих содержи  
у куриного  
чально в р  
нервная си  
железы не  
глюкозы в  
свободный  
в яйце (Д  
гликоген и  
тем возник  
механизм п  
которого  
ется на с  
ном уровн  
в регуляци  
ливый пере  
ра в крови  
пасы глик  
нарастают.  
механизмы  
гипогликем  
вступают  
внутренней  
вой железн  
почечников  
Можно пр  
ние каких-  
ности низ  
совпадает с  
чалом лока  
ным момент  
жание саха  
введения и  
в печени.  
в ход как  
19



Основываясь на таком сопоставлении, мы можем набросать следующую гипотетическую схему развития механизмов, регулирующих содержание сахара в крови у куриного зародыша. Первоначально в регуляции гликемии ни нервная система, ни эндокринные железы не участвуют. Источником глюкозы в крови сначала является свободный сахар, содержащийся в яйце (Donholter, 1933), а также гликоген желточного мешка. Затем возникает гомеостатический механизм печени, при посредстве которого гликемия поддерживается на относительно постоянном уровне. На 13—14-й день в регуляции ее намечается отчетливый перелом. Содержание сахара в крови становится выше. Запасы гликогена в печени круто нарастают. Возникают какие-то механизмы, противодействующие гипогликемии. К этому сроку вступают в строй такие железы внутренней секреции, как поджелудочная железа и кора надпочечников. Можно предполагать, что в эти дни каких-то центральных нервных или низших, возможно бульбарных, совпадает с усиливающейся потребностью в сахаре. Важным моментом является 18-й день, когда введение инсулина может наступить в печени. По-видимому, в ответ на это в ход какие-то добавочные приемы



По оси абсцисс — дни инкубации; по оси ординат справа — потребление  $O_2$  (в  $mm^3$  10 мг X час), слева — содержание сахара в крови (в мг%). 1 — потребление кислорода в буферном растворе, не содержащем глюкозу; 2 — то же в растворе, содержащем глюкозу; 3 — содержание сахара в крови.

вступают в строй такие железы внутренней секреции, как инсулярный аппарат поджелудочной железы и кора надпочечников. В мозговом веществе надпочечников образуется в большом количестве адреналин. Можно предполагать, что в это время происходит включение каких-то центральных первых механизмов, по всей вероятности низших, возможно бульбарного центра. Этот перелом совпадает с усиливающейся потребностью мозга в глюкозе и началом локализованных рефлекторных реакций. Вторым переломным моментом является 18-й день инкубации. С этого дня содержание сахара в крови повышается особенно круто. В результате введения инсулина может наступить даже уменьшение гликогена в печени. По-видимому, в ответ на гипогликемию пускаются в ход какие-то добавочные приемы. Мозг с этого момента испы-



тывает особенно острую потребность в глюкозе. Можно предполагать, что в это время в действие вступают более высоко расположенные регуляторные центры, возможно гипоталамические. Перед самым вылуплением и в последующие дни содержание сахара в крови продолжает нарастать. Это совпадает с крутым падением концентрации гликогена в печени. Потребность мозга в глюкозе, надо полагать, в это время выражена особенно резко. Вместе с тем сильно возрастает потребность в ней и со стороны мышечной системы. К тому же времени относится и бурное созревание ферментных систем мозга (Крепс, 1945). Быть может, в это время происходит включение в регуляцию гликемии самых высших нервных центров — корковых центров.

Мы подчеркиваем, что набросанная схема является сугубо гипотетической.

### Плоды млекопитающих

Первые же определения содержания сахара в крови у плодов млекопитающих показали, что у одних животных оно ниже, чем в крови матери, у других животных выше. Так, Арон (Aron, 1923a, 1924), определяя уровень гликемии у зародыша морской свинки и кролика, нашел, что он в зародышевый период жизни ниже, чем во взрослом организме, а у зародыша коровы, наоборот, он выше, чем у взрослых животных. Дальнейшие исследования показали, что у плода человека и собаки уровень гликемии ниже, чем у матери. Наоборот, у козы, овцы и свиньи содержание сахара в крови у плода оказалось выше, чем в материнской (Needham, 1931; Passmore a. Schlossmann, 1938). Тот факт, что у некоторых животных в крови плода концентрация сахара оказалась выше, чем в крови матери, требовал разъяснения. Арон (Aron, 1923b) пришел к заключению, что регуляция гликемии у плода совершается независимо от регуляции ее у матери. Однако соответствующие регуляторные механизмы созревают сравнительно поздно, и такое объяснение нельзя считать достаточным. Кроме того, установлено, что плацента млекопитающих проницаема для глюкозы (Passmore a. Schlossmann, 1938; Беркович, 1948; Huggett et al., 1951; Walker, 1960) и, следовательно, объяснить более высокое содержание сахара в крови у плода независимой регуляцией нельзя. Дальнейшие опыты показали, что дело обстоит сложнее. Как оказалось, кровь плода овцы содержит наряду с глюкозой фруктозу. Этот важный факт был установлен Бэконом и Беллом (Bacon a. Bell, 1948) и Партриджем (Partridge, 1948) и подтвержден последующими авторами (Bagclay et al., 1949; Huggett et al., 1951). Оказалось далее, что у всех животных, у которых в крови плода больше сахара, чем в крови матери, может быть отмечена такая особенность. Все эти живот-



ные относятся к *ungulata* или *cetacea* (Goodwin, 1956; Huggett, 1959).

Таким образом, большее содержание сахара в крови плода по сравнению с кровью матери у копытных и китовых млекопитающих объясняется тем, что в крови плода содержится и глюкоза, и фруктоза, в крови же матери только глюкоза. Так как о содержании сахара в крови судят обычно по общей редуцирующей способности, то естественно, что она выше у плода, чем у матери. Содержание же глюкозы в крови плода всегда меньше, чем в материнской крови.

Возникает естественный вопрос, откуда в крови плода появляется фруктоза? Хьюгет и соавторы показали, что местом образования ее является плацента. Здесь глюкоза материнской крови превращается во фруктозу. По-видимому, частично та же участь постигает и глюкозу, образующуюся из гликогена плаценты (см. ниже).

Из того факта, что фруктоза в материнской крови отсутствует, следует, что плацента для нее непроницаема. Это было показано и специальными опытами Уокера на козах. Введением фруктозы в пупочный сосуд плода можно довести содержание ее в крови до 1000 мг%. Тем не менее в материнской крови фруктозу нельзя обнаружить. Та же картина наблюдается при введении фруктозы в вену матери: в крови плода концентрация фруктозы не возрастает. Если же вводить в сосуды плода глюкозу, то наблюдается некоторое повышение содержания ее и в крови матери. И наоборот, содержание глюкозы в крови плода при введении ее в вену матери в общем повторяет изменения, происходящие в материнской крови. Наряду с этим происходит медленное нарастание содержания фруктозы в крови плода. Очевидно, часть глюкозы, введенной в материнский сосуд, проходя через плаценту, превращается во фруктозу (Walker, 1960). Эти опыты, как и опыты Хьюгета и соавторов на овце, не оставляют сомнения в том, что плацента проницаема для глюкозы в обоих направлениях, для фруктозы же она не проницаема ни в каком направлении.

Следует отметить, что плацента не проницаема для фруктозы и у тех животных, у которых последняя не образуется, например у кроликов, морских свинок и крыс (Karvonen и Råihä, 1954; Davies, 1955; Walker, 1960). В этом отношении имеются, по-видимому, видовые различия. Так, согласно Хьюгету (Huggett, 1954), плацента человека проницаема как для глюкозы, так и для фруктозы. Все же фруктоза проникает через плаценту человека гораздо медленнее, чем глюкоза (Holmberg et al., 1956). Что касается ферментативного механизма образования фруктозы в плаценте, то этот вопрос изучен очень слабо (см.: Hagerman et al., 1959).



Каково биологическое назначение фруктозы в крови плода и почему она образуется плацентой только у копытных и китовых, совершенно неясно. Дальнейшие опыты, надо полагать, осветят этот вопрос.

Обратимся теперь к факторам, определяющим содержание глюкозы в крови плода. Содержания фруктозы мы касаться больше не будем. Очевидно, оно определяется интенсивностью образования ее плацентой из глюкозы. Чем регулируется эта интенсивность, мы пока не знаем. Что же касается глюкозы, то, поскольку она свободно проходит через плаценту, уровень гликемии у плода будет определяться прежде всего уровнем ее у матери. Введение глюкозы в кровь матери неизменно сопровождается повышением содержания ее в крови плода. Это было показано приведенными только что опытами Уокера, а также прежними опытами Пассмора и Шлоссмана и Хьюгета и соавторов.

Но только ли глюкоза материнской крови является источником глюкозы крови плода? Играть ли какую-либо роль в этом отношении его печень и плацента? То, что в печени плода содержится гликоген, было установлено многими исследователями, начиная с Бернара (Bernard, 1859b; Barlurth, 1885; Pflüger, 1903; Sake, 1927, Corey, 1935a, и др.). Относительно же времени появления его в печени полной ясности нет.

Бернар полагал, что гликоген появляется в печени только во второй половине беременности. Пфлюгер же считает такое утверждение ошибочным. Он объясняет отрицательные результаты Бернара и других авторов, не находивших гликоген в печени плодов ранних сроков развития, тем, что его извлекали кипящей водой, в то время как следует извлекать горячей крепкой щелочью. Способ извлечения действительно весьма существен. Как указывалось в главе II, гликоген содержится в органах в «свободном» и «связанном» виде. В печени взрослых животных преобладает легко извлекаемый гликоген. Поэтому он почти весь извлекается кипящей водой. Однако весьма возможно, что в печени плода на ранних стадиях развития преобладает трудно извлекаемый гликоген. Во всяком случае у птиц это так. Это было показано Ли (Lee, 1951), Шепсенволем и Партриджем (Szepcsenwol a. Partridge, 1952) и подтверждено в нашей лаборатории З. П. Желудковой. То, что гликоген печени плода по своим свойствам отличается от гликогена печени взрослых животных, показано Лундом (Lund, 1932), а также С. И. Трусовым и соавторами (1960). Поэтому утверждение Пфлюгера, что гликоген в печени плодов млекопитающих может быть обнаружен значительно раньше, чем полагал Бернар, если прибегнуть к извлечению горячей щелочью, вполне правомерно.



Все же вопрос о времени появления гликогена в эмбриональной печени млекопитающих решить в общей форме нельзя; большое значение имеют видовые особенности. У человека гликоген печени может быть количественно определен уже на 8-й неделе внутриутробного существования. Затем содержание его круто нарастает и достигает максимума примерно к 22-й неделе (Villée, 1953a). В противоположность этому у морской свинки гликоген в печени плода может быть обнаружен только после 56-го дня эмбриональной жизни, т. е. за 10 дней до рождения (Hard et al., 1944; Nemeth et al., 1954).

Как на другой возможный источник глюкозы крови на ранних стадиях развития следует указать гликоген плаценты. То, что в плаценте млекопитающих содержится гликоген, было показано еще Бернаром (Bernard, 1859a, 1859b), а в дальнейшем многими другими авторами (Lockhead a. Cramer, 1908; Feldmann, 1920; Needham, 1931). Выше уже отмечалось, что Клод Бернар рассматривал плаценту как орган, выполняющий гликогенную функцию до того, как печень вступит в строй («временная печень»). Хотя гликоген в печени появляется раньше, чем предполагал Бернар, все же нельзя исключить возможности, что на самых ранних стадиях развития плацента, может быть, и играет роль, которую он ей приписал.

Содержание гликогена в плаценте постепенно уменьшается. На рис. 43 приведены результаты определения гликогена в печени плода и в плаценте (по Villée, 1953a). Бук (Buck, 1959) показал, что гликоген, выделенный из плаценты кролика, представляет собой чистый полисахарид, продуктом гидролиза которого является глюкоза.

Какие имеются доказательства, что гликоген, содержащийся в печени плода и в плаценте, действительно превращается в глюкозу крови?

Для решения этого вопроса ставились опыты в двух направлениях. Во-первых, исследовалось образование глюкозы срезами печени и плаценты в опытах *in vitro*, во-вторых, изучалось содержание в этих органах ферментов, необходимых для образования глюкозы из гликогена. Если бы такие опыты привели к отрицательным результатам, то вряд ли можно было бы ожидать, что печень или плацента является источником глюкозы.

Опыты первого рода были проведены Вилли (Villée, 1953b) со срезами печени плода и плаценты человека. Автор определял содержание глюкозы в буферном растворе до инкубации и после нее. На основании полученных данных он имел возможность судить, что превалирует — образование глюкозы или использование ее срезами. Об абсолютных величинах только на основании этих данных судить нельзя. Поэтому автор дополнил мето-



дику следующим приемом: он прибавлял к буферному раствору немного меченой глюкозы. Чем больше она разбавлялась в процессе инкубации, тем, очевидно, больше образовывалось глюкозы из немеченого гликогена. Зная специфическую активность

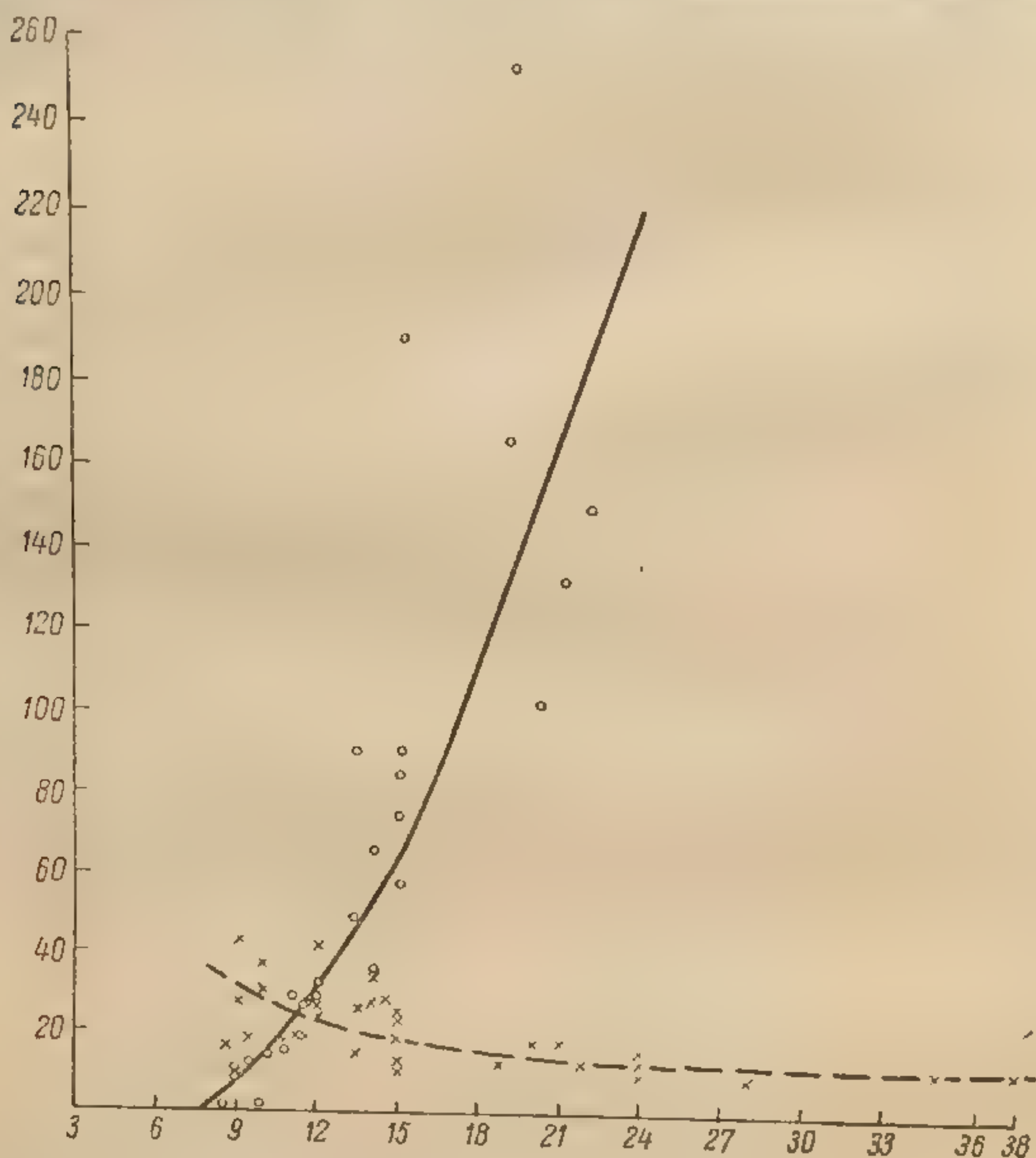


Рис. 43. Содержание гликогена в плаценте и в печени человеческого плода. (По данным Villee, 1953a).

По оси абсцисс — возраст эмбриона (в неделях); по оси ординат — концентрация гликогена (в мг/г сухого веса). Крестики — гликоген в плаценте; кружочки — гликоген в печени.

глюкозы в начале и в конце инкубации и изменение ее концентрации за время опыта, можно рассчитать, сколько глюкозы образуется срезами печени и плаценты и сколько ее поглощается. Опыты показали, что до 12 недель внутриутробной жизни срезы печени образуют глюкозы не больше, чем ее поглощается. Поэтому в этот период зародышевой жизни печень вряд ли постав-



ляет глюкозу в кровь и регулирует ее содержание. После же 12 недель образование глюкозы срезами превалирует над использованием ее. Особенно это выражено после 20—24 недель беременности. Срезы плаценты, по данным автора, образуют глюкозу с самого начала; к концу беременности эта способность резко уменьшается. С другой стороны, использование глюкозы плацентой во все сроки превосходит образование ее. Трудно поэтому сказать, в какой мере она служит для обогащения крови плода глюкозой.

Другая группа опытов относится к ферментативной активности печени плода. Хард и соавторы (Hard et al., 1944) нашли, что развитие морской свинки может быть разделено на три периода. В первый, который продолжается до 57 дней внутриутробной жизни, — гликоген в печени отсутствует; во второй — с 57-го дня до рождения (66 дней) — гликоген накапливается в большом количестве, так что содержание его превышает содержание в материнской печени в 2—3 раза; в третий период — 1-й день после рождения — концентрация гликогена стремительно падает и достигает уровня, присущего зрелым животным только через много дней. Как показали Немет и соавторы, во второй период в печени плода имеется весь набор ферментов, необходимых для синтеза гликогена. Фермент же, необходимый для образования глюкозы из гликогена, — глюкозо-6-фосфатаза — отсутствует (Nemeth, 1954; Nemeth et al., 1954). Печень плода в этом отношении сходна, по Немету, с печенью больных болезнью Гирке (G. Cori, 1953). В обоих случаях накопление гликогена и его устойчивость объясняются отсутствием глюкозо-6-фосфатазы.

Отсутствие этого фермента в эмбриональном периоде развития показано также на крысах (Weber a. Cantero, 1955).

Упомянем, что Хэрс (Hers, 1957) обнаружил в печени плода альдозо- и кетозоредуктазы, при помощи которых глюкоза превращается в сорбитол, а последний — во фруктозу. Автор полагает, что главным местом образования фруктозы, содержащейся в крови плода, является печень. Он не отрицает и образования ее в плаценте. То, что фруктоза образуется в плаценте, не подлежит сомнению. Это было показано при помощи перфузии ее (Huggett et al., 1951) и опытами на срезах (Hagerman a. Villee, 1952). Однако образование фруктозы из глюкозы в плаценте происходит не через сорбитол (Hagerman et al., 1959). Ни его, ни фермента, превращающего в него глюкозу, плацента не содержит. В ней содержатся ферменты, при помощи которых образуются и фруктоза, и глюкоза как при прибавлении фруктозо-6-фосфата, так и глюкозо-6-фосфата. Следовательно, в плаценте имеется фосфогексоизомераза. Однако специфической фруктозо-6-фосфатазы



она не содержит. Распад фруктозо-6-фосфата происходит благодаря неспецифической щелочной фосфатазе. Таким образом, в плаценте образование фруктозы из глюкозы происходит через фосфорилированные гексозы. По-видимому, богатство крови фруктозой зависит от активности соответствующих плацентарных ферментов.

Мы видим, таким образом, что в литературе имеется ряд данных о времени появления гликогена в печени у представителей отдельных видов животных, о динамике его изменения, о содержании его в плаценте и о путях превращения глюкозы во фруктозу. Однако составить себе ясное представление о роли, которую гликоген этих органов играет в регуляции гликемии, мы не можем. В самом деле, у человека он появляется в печени очень рано, уже в первой четверти беременности, у морской свинки, наоборот, очень поздно, в самом конце внутриутробной жизни. Далее, мы приводили данные о том, что срезы эмбриональной печени человека очень рано способны к образованию глюкозы; они, очевидно, обладают необходимой ферментативной активностью. Действительно, как указывают Ашмор и Вебер (Ashmore and Weber, 1959), в печени человека глюкозо-6-фосфатазная активность может быть обнаружена значительно раньше, чем в печени морской свинки. У последней, а также у крысы, она появляется только к концу эмбриональной жизни. Необходимы, следовательно, тщательные исследования видовых особенностей гликогенной функции печени на различных стадиях развития. И это же справедливо в отношении плаценты. Мы видели, что, по данным Вилли, срезы плаценты способны образовывать глюкозу почти с самого начала беременности. Однако из этих же данных вытекает, что использование глюкозы превышает ее образование. Следовательно, опыты на срезах не подтверждают участия плаценты в регуляции гликемии.

По-видимому, важнейшим фактором в регуляции содержания сахара в крови у зародышей млекопитающих является все-таки кровь матери. О переходе глюкозы через плацентарный барьер уже говорилось выше. Здесь укажем, что скорость перехода также различна у животных, принадлежащих к разным видам. И. А. Аршавский и А. Л. Падучева (1952) показали, что при гипергликемии у беременных самок, вызванной кесаревым сечением, у зародышей также наступает повышение сахара в крови, однако скорость, с какой оно наступает, различна у разных животных. У кроликов содержание сахара в крови у плода почти сразу же повышается вслед за гипергликемией у матери; у собак и кошек наблюдается заметное отставание. Скорость перехода глюкозы из крови матери в кровь плода определяется, по этим авторам, не только строением плаценты, но и интенсивностью движения



плода. Если их усилить, например раздражением седалищного нерва, то уровень гликемии плода может даже выравниваться с материнским. Однако концентрация сахара в фетальной крови никогда не бывает выше, чем в материнской. Поэтому нельзя объяснить данное явление как болевую гипергликемию у плода, тем более, что, по прежним работам авторов, такой гипергликемии не удавалось вызвать даже у новорожденных.

Мы, следовательно, приходим к выводу, что главным фактором, регулирующим содержание сахара в крови у плода млекопитающих, является уровень гликемии у матери. Возникает вопрос, какую же роль играют в регуляции гликемии железы внутренней секреции плода и, вообще, играют ли они в данном отношении какую-либо роль? Участвуют ли гормоны матери в регуляции гликемии плода? На все эти вопросы мы пока ответа дать не можем. Необходимо подчеркнуть, что, признавая уровень гликемии матери главным фактором регуляции содержания сахара у плода, мы ни в коей мере не отрицаем участия эндокринных желез в регуляции других сторон углеводного обмена, которые могут иметь очень существенное значение и для регуляции гликемии. К сожалению, об участии эндокринных желез в регуляции углеводного обмена или других видов обмена веществ у зародыша мы знаем слишком мало. Объясняется это отсутствием полноценной методики для решения данного вопроса.

Мы остановимся коротко на тех немногих исследованиях, которые представляют в этом отношении наибольший интерес.

В 1911 г. Карлсон и Дреннан (Carlson a. Drennan, 1911) удалили у нескольких беременных самок поджелудочную железу. У некоторых из них не было обнаружено гликозурии. Авторы заключили, что островки Лангерганса плодов выделяют инсулин и тем предотвращают диабет у матери или облегчают его течение. Дальнейшие опыты Карлсона и его сотрудников (Carlson a. Ginsburg, 1915) подтвердили первоначальные результаты. В тех случаях, когда операция не приводила к выкидышу и плоды развивались, диабет протекал в более легкой форме, чем обычно. После родов болезнь обострялась. Это было подтверждено и другими авторами (Lafon, 1913; Aron et al., 1923). Вопрос, однако, оказался более сложным, чем представлялось сначала. Шлоссманн (Schlossmann, 1932), тщательно изучив вопрос о проходимости плаценты для инсулина, пришел к заключению, что он не проходит через нее. Вместе с тем он нашел, что при введении инсулина плоду поглощение зародышем глюкозы материнской крови увеличивается. Этим объясняется уменьшение содержания сахара в крови у диабетической матери на поздних стадиях беременности. Кутберт и соавторы (Cuthbert et al., 1936) нашли, что состояние беременных самок улучшается не только в процессе



беременности, но и в период лактации; лишь сразу после родов наступает обострение. Причина улучшения заключается, по-видимому, в изменении углеводного обмена матери во время беременности и лактации, а не в поступлении в кровь инсулина, выделяемого зародышем.

Вообще, правильно истолковать опыты, задачей которых является решение вопроса о выделении эндокринными железами плода гормонов и о влиянии их на его обмен веществ, очень трудно. Полученные результаты, как правило, могут быть истолкованы различным образом. Корей (Corey, 1935b), например, показал, что инсулин, введенный беременным крысам, приводит к уменьшению гликогена в печени не только у матери, но и у плода. Автор толкует это явление как доказательство действия инсулина на печень плода. Однако в таком случае, следовало бы признать, что плацента проницаема для инсулина. Это, как мы видели, противоречит данным Шлоссмана. Легче всего было бы истолковать обнаруженный Кореем факт следующим образом: инсулин вызывает падение уровня гликемии у самки; это ведет и к гипогликемии плода, на которую он реагирует усиленным выделением глюкозы печенью. Но такое понимание явлений не сходится с данными об отсутствии в эмбриональной печени крысы глюкозо-6-фосфатазы (см. выше), без которой орган не может выполнять своей гомеостатической функции. Дальнейшие опыты должны разрешить это противоречие.

Жост (Jost, 1953) пытался решить вопрос о роли эндокринных желез зародыша в регуляции углеводного обмена, производя удаление гипофиза у него путем декапитации. У обезглавленных плодов кроликов наблюдалось резкое уменьшение содержания гликогена в печени. Автор рассматривает результат своих опытов как проявление недостаточности глюкостероидов вследствие выпадения АКТГ. Однако примененный им способ гипофизэктомии, когда вместе с гипофизом удаляется вся голова, вряд ли дает возможность однозначно толковать результаты опытов.

Из приведенных примеров мы можем еще раз заключить, что те сведения, которыми мы располагаем об участии эндокринных желез плода в регуляции углеводного обмена, явно недостаточны. В какой-то мере отсутствие этих сведений может быть возмещено данными об эмбриональном развитии желез внутренней секреции у животных и человека. Эти данные могут быть найдены в соответствующих сводках (Jost, 1953, 1954; Willier, 1956; Мицкевич, 1957).

Что касается влияния материнских гормонов на обмен веществ зародыша, то важнейшую роль играет проницаемость для них плаценты. Этот вопрос далеко не решен (Беркович, 1948; Мицкевич, 1957).



Совсем мало мы знаем о роли нервной системы в регуляции гликемии у плода. В этом отношении мы, по существу, вообще не располагаем какими-либо вескими данными.

Прежде чем закончить вопрос об онтогенетическом развитии механизмов, регулирующих содержание сахара в крови, нам необходимо хотя бы вскользь коснуться регуляции гликемии у новорожденных. Этот вопрос имеет для педиатров большое практическое значение, и поэтому ему посвящено довольно много исследований.

Установлено, что сразу после рождения содержание сахара в крови падает. Это падение может быть очень незначительным, но оно может быть и весьма заметным (Köhler, 1932; Norval, 1950; Smith, 1951; Farkuhar, 1954). По данным Фаркухара, уровень гликемии падает в течение первых 2 час. в среднем на 11 мг%, затем с 3-го дня жизни он начинает подниматься.

Чем обусловлено уменьшение концентрации сахара в крови? По этому вопросу мнения авторов расходятся. Одни полагают, что уменьшение обусловлено гиперфункцией островков Лангерганса. Известно, что у новорожденных животных поджелудочная железа относительно богата островками (Соболев, 1900; Fisher a. Scott, 1934). Другие авторы усматривают причину не в увеличенном содержании инсулина, а в недостаточности контринсулярных механизмов (Hartman a. Jaudon, 1937). Третья группа авторов видит причину гипогликемии в недоразвитии коркового слоя надпочечников. У зародышей млекопитающих кортикальная железа хорошо развита, но к концу эмбриональной жизни она атрофируется и на ее месте возникает новая (Swinyard, 1943). У новорожденных действительно выделяется мало кортикоидов (Talbot, 1952). Этим, по-видимому, объясняется относительная эозинофилия у них. Фаркухар попытался установить связь между повышением уровня гликемии у детей со 2—3-го дня жизни и падением количества эозинофилов, однако найти корреляцию он не смог. Каковы бы ни были причины гипогликемии у нормальных новорожденных, надо думать, что у рожденных от диабетических матерей она в основном объясняется усиленным функционированием островкового аппарата младенца. У таких детей гипогликемия в первые часы после рождения выражена очень резко (Pedersen, 1952; Komgower, 1954).

Вопросу влияния диабета матери на развитие инсулярного аппарата и других эндокринных желез у детей посвящен ряд работ как экспериментальных, так и клинических (Pedersen, 1952; Angervall, 1959; см. также: Ferner, 1952). Входить в обсуждение этих работ мы не имеем возможности.



## Глава IX

### РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ САХАРА В КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТУПЕНЯХ ФИЛОГЕНЕЗА

Одним из важнейших вопросов, с которым сталкивается исследователь при изучении регуляции содержания сахара в крови, является вопрос о ее происхождении и совершенствовании в процессе эволюционного развития животного мира. Вопрос этот, однако, разработан очень слабо. Мы поэтому не сможем нарисовать какую-нибудь стройную картину развития регуляторных механизмов в процессе эволюции и ограничимся приведением наиболее важных сведений, которые имеются в настоящее время в литературе относительно содержания сахара в крови у представителей разных типов и классов животных в различных условиях эксперимента.

#### Беспозвоночные

На самых низших ступенях развития сахар как компонент внутренней среды, по-видимому, отсутствует. В полостной жидкости у медуз Нат. Б. Медведева (1935) нашла только 2 мг%.

У червей, у которых уже имеется замкнутая кровеносная система, кровь содержит редуцирующие сбраживаемые вещества. К таким червям относятся *Arenicola*. У них имеется две полостные жидкости — кровь и целомическая жидкость. Первая содержит сахар, вторая нет. У тех из кольчатых червей, у которых нет замкнутой кровеносной системы, сахар содержится в целомической жидкости. Так, в целомической жидкости *Sipunculus* содержится сахара 2—8 мг%. Однако никакой регуляции гликемии у червей не существует. Через их кишечник все время проходит песок, из которого они извлекают питательные материалы. Если лишить, например, *Sipunculus* этого питательного материала, поместив червей в аквариум без песка, и удалять



в течение нескольких дней выделяемый ими песок, то кишечник их становится пустым. В результате истинная гликемия снижается до нуля (Florin, 1947).

Содержание сахара в гемолимфе моллюсков также еще очень незначительно. У аплизий Кисш либо вообще не нашел сахара в полостной жидкости, либо мог обнаружить лишь ничтожное количество (Kisch, 1929b). В гемолимфе *Helix pomatia* Шварц нашел сахара 10—30 мг% (Schwarz, 1934).

Относительно содержания сахара в крови у ракообразных в литературе приводятся разные величины. Хеммингсен нашел, что уровень гликемии у представителей вида *Astacus astacus* равен 2—40 мг% (Hemmingsen, 1924a). По данным Н. И. Дрягалина (1930), содержание сахара в крови речного рака *Astacus fluviatilis* колеблется в очень широких пределах — от 10 до 243 мг%. В среднем оно равно 58 мг%. Примерно такую же среднюю величину приводят Мак-Уинни и Саллер (McWhinnie a. Saller, 1960). По их данным, у рака *Orconectes virilis* содержание сахара в крови в среднем равно 50 мг%, колеблется оно от 4 до 75 мг%. Данные о содержании сахара в крови у представителей различных видов ракообразных могут быть найдены в работе Флоркина (Florin, 1960).

Далеко не все редуцирующие вещества крови ракообразных относятся к глюкозе (Kleinholz a. Little, 1949; B. Sheer a. M. Sheer, 1951). Тщательный биохимический анализ с применением хроматографии показал, что глюкоза составляет только около  $\frac{1}{4}$  их и колеблется от 1 до 20 мг%. Кроме глюкозы, в крови присутствуют глюкозо-6-фосфат, мальтоза, мальтотриоза, мальтотетроза и дериваты галоктана (McWhinnie a. Saller, 1960).

На стадии ракообразных, возможно, возникают какие-то механизмы, которые поддерживают содержание сахара в крови на относительно постоянном уровне. В пользу этого Флоркин (Florin, 1947) приводит опыты с двумя ракообразными: *Cancer pagurus*, у которого содержание сахара в крови равно примерно 22 мг%, и *Carcinus maenas* с содержанием сахара, равным 12—16 мг%. Длительное голодание в течение целого месяца не вызвало значительного падения уровня гликемии у *Cancer pagurus*, в крови же *Carcinus maenas* после 14 дней голодания вообще не удавалось обнаружить в крови редуцирующих веществ.

Однако можно ли постоянство гликемии у краба *Cancer pagurus* объяснить деятельностью каких-то регуляторных механизмов? Быть может, отсутствие уменьшения сахара в крови данного краба связано с очень медленным расходом глюкозы: это животное малоподвижно и получило название «соня». Второе ракообразное, наоборот, очень подвижно и получило название «бешеного».



Мысль о регуляции гликемии у ракообразных высказывал также Хеммингсен (Hemmingsen, 1924b). Он основывал свое заключение на том факте, что введенная в кровь глюкоза исчезает быстрее, чем в том случае, если бы она могла быть окислена. Этот факт, однако, также можно истолковать иначе. Дело в том, что у ракообразных глюкоза служит не только источником энергии, но кроме того, а может быть главным образом, является материалом, из которого ракообразные строят хитин. Хитин — это полисахарид, состоящий из N-ацетилглюкозамина. Быстрое исчезновение глюкозы из крови может быть связано и с использованием ее в качестве источника хитина.

Б. Шер и М. Шер (Sheer a. Sheer, 1951), вводя меченую глюкозу крабу *Panulirus japonicus*, обнаружили ее в составе хитина.

Важное значение в регуляции хитинообразования играет глазной стебель, являющийся своеобразной железой внутренней секреции, гормон которой тормозит линьку. Вместе с тем рядом исследователей установлено, что удаление глазного стебля вызывает заметное понижение концентрации глюкозы в крови (Sheer a. Sheer, 1951; Sheer, 1957). Введение экстракта глазного стебля, а также синусных желез ведет к повышению концентрации (Abramowitz et al., 1944; Kleinholz a. Little, 1949). Это дало основание говорить о «диабетогенном гормоне» глазного стебля. Шер (Sheer, 1957) высказывает предположение, что диабетогенный гормон и гормон, тормозящий линьку, — это одно и то же вещество.

На связь регуляции сахара крови и линьки у раков указывает также Ригель (Riegel, 1960), который нашел на разных стадиях линьки *Pacifastacus leniusculus* различные величины гликемии: 5—39 (в среднем 21 мг%) в стадии С и 18—91 (в среднем 48 мг%) в стадии Д.

Таким образом, быстрое исчезновение глюкозы из крови после ее введения, описанное Хеммингсеном, можно рассматривать как результат ускоренного использования ее для хитинообразования. Можно считать также, что «диабетогенный гормон» действует не на сахар крови непосредственно, а влияет на образование хитина; изменение же уровня гликемии есть лишь следствие изменения скорости этого процесса. В таком случае нет основания признавать у ракообразных наличие механизма, регулирующего гликемию. Возможно, однако, что в процессе приспособления у них возник особый гормон, который регулирует и скорость хитинообразования, и уровень гликемии, поскольку глюкоза является материалом, из которого создается хитин.

Некоторые факты свидетельствуют о возможности самостоятельной регуляции гликемии. Повторное взятие крови у рака, а также любое другое вмешательство приводит к повышению

уровня  
чаще с  
звано  
Florkin  
ханизм  
Ригель  
в этих  
Упо  
в крови  
нием ин  
У на  
чем у ра  
даже 300  
приводят  
1953).

Больш  
фильтрат  
внесена  
почти все  
живаем  
цирующие  
способность  
харом (J

Как  
частично  
козой со  
30—40%  
часть —  
соотноше  
У личин  
сахар пр

Содер  
Оно меня  
стадии л  
1939, и д  
органа, к  
Поэтому  
у предста  
ушло во  
до 90 мг%

Пчель  
центрац  
зоб пуст.  
случае т  
обходим



уровня гликемии (Riegel, 1960). Асфиксия также вызывает увеличение содержания сахара в крови. Увеличение может быть вызвано и введением адреналина (Нат. Б. Медведева, 1935, 1938; Florkin et Duchâteau, 1939; Kleinholz a. Little, 1949). Каков механизм гипергликемии во всех приведенных случаях, неясно. Ригель и другие авторы высказывают предположение об участии в этих случаях «диабетогенного гормона» синусной железы.

Упомянем попутно, что попытки изменить содержание сахара в крови у ракообразных, а также у других беспозвоночных введением инсулина не привели к успеху (Florkin et Duchâteau, 1939).

У насекомых содержание сахара в крови значительно выше, чем у ракообразных. Оно может достигать 200—300 мг%, а у пчел даже 3000 мг%. Имеющиеся в литературе количественные данные приводятся в статьях Бойтлер (Beutler, 1939) и Бука (J. Buck, 1953).

Большинство авторов определяло редуцирующую способность фильтра крови, поэтому в приводимые данные должна быть внесена существенная поправка. Все же у некоторых насекомых почти все редуцирующие вещества должны быть отнесены к сбрасываемому сахару. Так, у пчелы, у которой содержание редуцирующих веществ очень велико, почти вся редуцирующая способность крови обусловлена сбрасываемым, т. е. истинным сахаром (J. Buck, 1953; Gilmour, 1961).

Как и у ракообразных, у насекомых истинный сахар только частично состоит из глюкозы. В крови многих видов наряду с глюкозой содержится фруктоза. У медоносной пчелы, например, 30—40% сбрасываемого сахара составляет фруктоза, остальную часть — глюкоза (Czarnowsky, 1954). При этом количественное соотношение глюкозы и фруктозы чрезвычайно разнообразно. У личинок *Gastrophilus* весь или почти весь сбрасываемый сахар представлен фруктозой (Levenbook, 1950).

Содержание сахара в крови у насекомых сильно колеблется. Оно меняется в зависимости от различных обстоятельств: питания, стадии линьки и пр. (Демьяновский и Прокофьева, 1935; Beutler, 1939, и др.). У насекомых, как и у других беспозвоночных, нет органа, который мог бы поставлять сахар в кровь при голодании. Поэтому в отсутствие пищи уровень гликемии у них падает. Так, у представителей двух видов саранчи содержание сахара в крови упало во время суточного голодания со 118 до 82 мг% и со 166 до 90 мг% (May, 1935).

Пчелы при полете за взятком поддерживают высокую концентрацию сахара в крови благодаря запасам меда в зобе. Если зоб пуст, содержание сахара в крови быстро падает. Пчела в этом случае теряет способность летать, а также поддерживать необходимую температуру в улье (Beutler, 1936).



Мы видим, таким образом, что и у беспозвоночных, как у позвоночных, сахар крови является одним из компонентов внутренней среды, но каких-либо регуляторных механизмов, поддерживающих постоянство этого компонента, у них нет. В отдельных случаях, например у пчел, отсутствие таких механизмов у каждой отдельной особи компенсируется наличием коллективной регуляции: семья пчел, накапливая мед в улье, обеспечивает этим высокий уровень гликемии, необходимый для полетов.

Могут ли значительные колебания содержания сахара в крови у ракообразных и насекомых целиком быть отнесены за счет отсутствия регуляторных приспособлений? Определенного ответа на этот вопрос дать нельзя. Мы видели, что у ракообразных почти любое вмешательство вызывает повышение уровня гликемии. Каким образом это повышение достигается, мы не знаем. Возможно, что значительные колебания содержания сахара в крови, которые наблюдаются у насекомых, также частично обусловлены смещением его в ответ на какие-либо внешние воздействия.

Наши знания о характере изменений концентрации сахара в крови у беспозвоночных были бы значительно полнее, если бы была внесена ясность в вопрос о роли нервной системы в этих изменениях. Однако по этому вопросу имеется очень мало данных.

Большой интерес представляют исследования Н. В. Ермакова и его сотрудников (Ермаков, 1935, 1937, 1938; Ермаков и Медведева, 1937). У представителей различных групп беспозвоночных производились всевозможные воздействия на нервную систему — экстирпация ганглиев, перерезка их, выжигание, укол, термическое раздражение. Авторы пришли к выводам, что у кишечно-полостных (медуз) и пластинчатожаберных моллюсков (беззубок) связи между нервной системой и концентрацией сахара в крови еще нет. Нервная система начинает играть роль в регуляции содержания сахара в гемолимфе лишь у брюхоногих моллюсков, т. е. с того этапа эволюции, когда появляется более или менее обособленный вегетативный («симпатический») отдел нервной системы. У брюхоногих моллюсков (виноградных улиток), а также у ракообразных (раков и крабов), паукообразных (пауков и скорпионов) и насекомых (тутового шелкопряда) удалось вызвать изменения содержания сахара в крови самыми различными воздействиями на «симпатическую» нервную систему. При этом вызывалась как гипер-, так и гипогликемия.

Неясно, однако, каким образом осуществляет нервная система свое влияние на содержание сахара в крови у беспозвоночных. Следует, далее, выяснить, может ли идти здесь речь о регуляции гликемии, не являются ли изменения содержания сахара в крови лишь следствием каких-то нарушений метаболизма. Эти вопросы ждут своего разрешения.



## Рыбы

Возможность настоящей регуляции содержания сахара в крови появляется только у позвоночных. У них возникает орган, в котором откладывается в виде резервов гликоген, превращающийся по мере надобности в глюкозу. Флоркэн (Florkin, 1947) относит печень, как и островковый аппарат, к систематическим признакам позвоночных. У беспозвоночных нет специального органа, в котором сосредоточены запасы гликогена. У них он распределен по всему телу, преимущественно в соединительной ткани. Печень беспозвоночных (hepatopancreas) не является органом, в котором накапливается гликоген. В печени моллюсков в нормальных условиях вообще нет гликогена.

Наличие специального органа, в котором сосредоточены резервы гликогена, является обязательной предпосылкой подлинной регуляции гликемии. Как правильно отмечает Баркрофт (Barcroft, 1937), любая регуляция предполагает наличие резервов. Вторым систематическим признаком позвоночных Флоркэн считает наличие островкового аппарата поджелудочной железы. Действительно, роль инсулина в регуляции углеводного обмена хорошо известна. Неоднократно подчеркивалось также то обстоятельство, что он поступает из поджелудочной железы прежде всего в печень. Как в процессе филогенеза, так и в процессе онтогенеза оба органа — печень и поджелудочная железа — тесно между собой связаны.

Таким образом, основные предпосылки для регуляции гликемии у рыб имеются. Все же содержание сахара в крови колеблется у них в очень широких пределах. Либо регуляторные механизмы еще очень несовершенны, либо регуляция направлена не на сохранение постоянства уровня гликемии, а на его установку на различную высоту.

Даже у высших представителей рыб — костистых — содержание сахара в крови у отдельных особей колеблется в широких пределах. Х. С. Коштойниц (Коштойниц, 1950) приводит для двух видов рыб следующие данные: *Lophius piscatorius*, — 0—10 мг%; *Stenotomus chrysops* — 35—116 мг%. В. А. Павлов (1936) сообщает следующие данные о содержании сахара в крови у промысловых рыб (табл. 4).

Близкие величины приводит этот автор и в другой своей работе (В. А. Павлов, 1939).

О значительных различиях в содержании сахара в крови у рыб, принадлежащих к различным видам осетровых, а также о больших индивидуальных вариациях у них сообщают также Г. Н. Кашников и В. А. Дубова (1939). По их данным, на нерестилище



Таблица 4

Содержание сахара в крови (в мг%)  
у промысловых рыб (В. А. Павлов, 1936)

Вид	Границы колебаний	В среднем
Карп . . . . .	20—40	31.5
Налим . . . . .	26—44	31.5
Форель . . . . .	} 23—60	51.5
Лосось . . . . .		
Лещ . . . . .	40—220	122
Судак . . . . .	70—347	186
Сиг . . . . .	184—320	230

у стерляди содержание сахара в крови равно в среднем 114 у самок и 104 мг% у самцов, у севрюги соответственно 69 и 56 мг%, у осетра 34 и 72 мг%. У отдельных взрослых стерлядей оно варьирует от 53 до 292 мг%. Аналогичные данные приводят и другие авторы, определявшие концентрацию глюкозы в крови у рыб.

Значительный размах индивидуальных колебаний обусловливается в большой мере тем, что рыбы очень чувствительны к изменению условий жизни и ко всяким экспериментальным влияниям. Андреев-Сведберг (Andreen-Svedberg, 1933) подчеркивает значение условий транспортировки и аэрации аквариума. В. А. Павлов (1936) также отмечает, что при неблагоприятных условиях в аквариуме (тесноте, недостатке кислорода) наблюдается отчетливая гипергликемия. При этом повышение содержания сахара в крови выражено тем сильнее, чем более развита у данного вида нервная система. Если это так, то реакция на асфиксию и другие вредные воздействия осуществляется, как и у высших позвоночных, через центральную нервную систему. В таком случае можно говорить о подлинной регуляции гликемии у рыб, однако эта регуляция направлена не на поддержание постоянства уровня гликемии, а на быструю смену его. Интересно, что сельхозии, по данным Флоркэна (Florkin, 1936), не чувствительны к асфиксии. Возможно, следовательно, что такая чувствительность появляется только в ходе дальнейшей эволюции рыб. Правда, некоторые авторы не могли обнаружить увеличения содержания сахара в крови при асфиксии и у более высоко организованных рыб (Hall et al., 1926; Falkmer, 1961).

Большое значение для уровня гликемии у рыб имеет их образ жизни. У малоподвижных донных рыб содержание сахара в крови значительно ниже, чем у подвижных рыб. Так, Грей и Холл (Gray a. Hall, 1930) нашли у донной рыбы — морского черта —



10—15 мг% сахара в крови, у макрели и сельди около 90 мг%. Подобные же величины для двух групп (донной и верхоплавающей) рыб приводит и Х. С. Коштоянц (1950).

Следует указать также на наблюдение Кирмейра (Kiermeir, 1940), который нашел, что после длительного плавания у рыб увеличивается содержание сахара в крови.

Конечно, во всех подобных опытах очень трудно учесть состояние питания рыбы. Рядом авторов показано, что после кормления у рыб содержание сахара в крови повышается (Menten, 1927; Kisch, 1929a).

Влияние питания на уровень гликемии у рыб тщательно изучалось Фалкмером (Falkmer, 1961). Автор нашел, что содержание сахара в крови у бычков *Cottus scorpius* после помещения их в аквариум постепенно падает, пока не установится через 1—3 недели на определенном уровне. Это падение происходит независимо от того, подвергаются ли рыбы голоданию или их кормят. Даже в том случае, если их усиленно кормят, гипергликемия наблюдается лишь короткое время и далеко не у всех особей.

В то же время после введения рыбам глюкозы содержание сахара в крови у них круто возрастает; возвращение же к норме происходит крайне медленно, на протяжении 2 суток (определялась общая редуцирующая способность). Это показывает, что регуляция гликемии у рыб весьма несовершенна.

Фалкмером был, далее, установлен интересный факт: глюкоза составляет лишь незначительную часть редуцирующих веществ в крови бычка. Если определять глюкозу специфическим методом (при помощи глюкозооксидазы), то содержание ее в крови равно лишь  $7.6 \pm 1.1$  мг%, в то время как при определении общей редуцирующей способности крови по Хагедорну—Ненсену концентрация сахара равна  $42 \pm 0.9$  мг%. Какие вещества обуславливают такую значительную остаточную редукцию, неясно.

Целый ряд работ посвящен вопросу о влиянии эндокринных желез на содержание сахара в крови. Особенно обстоятельно изучено влияние внутренней секреции поджелудочной железы.

Уже в начале XX в. было показано, что поджелудочная железа рыб содержит островковую ткань подобно железе высших позвоночных. У хрящевых рыб островки Лангерганса рассеяны по всей поджелудочной железе, в то время как у костистых рыб они выделялись в отдельную железистую группу, так называемый «главный островок» (Macleod, 1926; Пучков, 1954). Диамар (Diagrams, 1906, 1911) показал, что удаление поджелудочной железы у сельхей приводит к гипергликемии. Это было подтверждено в дальнейшем и на высших рыбах (McCormick and Macleod, 1925; Macleod, 1926). Возможность получения диабета у рыб была также показана при помощи аллоксана, к которому они оказались чувст-



вительными (Saviano, 1947; Nace, 1955; Murrel a. Nace, 1959; Falkmer, 1961).

Из этих опытов можно заключить, что рыбы, как и высшие позвоночные, нуждаются в инсулине для нормального протекания у них процессов углеводного обмена. Естественный интерес поэтому представляет вопрос, в какой степени они чувствительны к инсулину, введенному извне. Большинство авторов нашло, что инсулин вызывает у рыб отчетливую гипогликемию с обычными для нее проявлениями — нарушением координации движений и судорогами (McCormick a. Macleod, 1925; Gray, 1928; Gray a. Hall, 1930; Vorhauer, 1938; Falkmer, 1961). Однако такие малоподвижные придонные рыбы, как *Lophius piscatorius* и *Cottus scorpius*, оказались малочувствительными к инсулину. Фалкмер показал, что только очень большие дозы инсулина, порядка 3000 ед./кг, вызывают гипогликемию, которая развивается крайне медленно — на протяжении 2—3 дней. Что является причиной относительно слабой чувствительности к инсулину у вялых придонных рыб, сказать трудно.

По чувствительности к адреналину рыбы разных видов также, по-видимому, значительно различаются. Однако, применяя большие или меньшие дозы гормона, у всех рыб удавалось вызывать гипергликемию той или иной степени (McCormick a. Macleod, 1925; Vorhauer, 1938; Falkmer, 1961). В общем же рыбы значительно менее чувствительны к адреналину, чем высшие позвоночные. То же следует сказать о чувствительности к глюкагону (Falkmer, 1961).

Как показал Ориас, удаление гипофиза ослабляет диабетические явления у панкреатомированных рыб (Orias, 1932).

Механизм действия гормонов у рыб изучен очень слабо.

### Амфибии

Из хвостатых амфибий наиболее тщательно изучена в смысле содержания сахара в крови в различных экспериментальных условиях саламандра *Taricha torosa* (Miller a. Wurster, 1957, 1959; Wurster a. Miller, 1960). Уровень гликемии у этих животных колеблется от 9 до 58 мг% (в среднем 25 мг%). Двухмесячное голодание не оказывает на этот уровень существенного влияния. Это свидетельствует о наличии какого-то источника, из которого глюкоза поступает в кровь по мере ее расходования. Таким источником, очевидно, является гликоген печени. За то, что гликоген печени может быть мобилизован, говорят опыты с введением адреналина, в результате чего наблюдается отчетливая гипергликемия (в среднем до 93 мг%). Бесспорно также, что поджелудочная железа играет важную роль в регуляции гликемии, — удаление



ее влечет за собой уже в первые же 24 часа резкую гипергликемию. Инсулин в дозе 10 ед./кг вызывает гипогликемию, достигающую до 8 мг%. Выход из гипогликемии, в особенности при дозах, больших, чем указанная, растягивается на несколько суток. Чем выше доза, тем быстрее наступает гипогликемия. При больших дозах наблюдаются судороги и другие проявления гипогликемии. Дозы в 50 ед./кг и выше приводят в конце концов к гибели.

При такой большой чувствительности к инсулину саламандры, по-видимому, совсем не чувствительны к глюкагону. Миллер и Вурстер ставят это в связь с особенностью строения у них островков Лангерганса. Островки лишены  $\alpha$ -клеток и, таким образом, неспособны вырабатывать глюкагон. Несомненно, это является интересной особенностью строения поджелудочной железы хвостатых амфибий.

Удаление гипофиза у панкреатомированных животных ведет к ослаблению диабета лишь через много дней, после того как начинает дегенерировать интерренальная ткань. В этом отношении хвостатые амфибии также отличаются от бесхвостых.

К аллоксану саламандры, по-видимому, не чувствительны.

Относительно бесхвостых амфибий в литературе имеется больше данных, чем о хвостатых. У большинства видов содержание сахара в крови также довольно низкое. Так, Райт определял содержание сахара в крови у 154 лягушек *Rana catesbiana* на протяжении 2 1/2 лет и нашел, что оно равно в среднем 13 мг%. При этом колебания уровня гликемии оказались весьма значительными. У многих особей сахар в крови вообще отсутствовал, и автор справедливо задает вопрос, за счет каких энергетических ресурсов поддерживается активность таких животных (Wright, 1959). Единственным объяснением является наличие у них достаточно больших запасов гликогена в мышцах и других органах.

Более высокое содержание сахара в крови было обнаружено у некоторых других видов лягушек. Так у *Rana temporaria* нашли около 40 мг% (Bang, 1913; Smith, 1950). Согласно Н. В. Терентьеву (1950), содержание сахара в крови у лягушек колеблется от 40 до 85 мг% (в среднем оно равно 60 мг%).

Большое влияние на содержание сахара в крови у лягушек оказывает сезон. Сезонные изменения были тщательно изучены Смитом (Smith, 1950, 1954). Автор выделил три периода, когда уровнем гликемии у лягушек *Rana temporaria* заметно выше, чем в остальное время. Первым таким периодом является пора усиленной половой активности в конце зимы, второй период падает на июнь, третий — на ноябрь. Другие авторы также отмечали сезонные колебания в уровне гликемии у лягушек.

Как и у других позвоночных животных, поджелудочная железа играет у бесхвостых амфибий важную роль в регуляции уг-



леводного обмена. То, что удаление у них этой железы вызывает диабет, стало ясно вскоре после открытия панкреатического диабета Мерингом и Минковским. Подробно последствия удаления поджелудочной железы у лягушек и жаб были изучены Хуссеем и его сотрудниками (Houssay a. Biasotti, 1931a, 1936; Houssay u Leloir, 1935; Houssay, 1959, и др.). Ими показано не только то, что экстирпация поджелудочной железы вызывает диабет, но и что удаление гипофиза или только его дистальной части заметно облегчает болезнь. Наоборот, имплантация дистальной части гипофиза или инъекция экстракта его усиливает проявления диабета. Экстракты гипофиза высших позвоночных оказывают такое же действие. Если вводить чистые гормоны, то большей активностью в этом отношении обладает соматотрофный гормон, меньшей — адренокортикотрофный.

Инсулин оказывает несомненное влияние на содержание сахара в крови у лягушек (Olmstedt, 1924; Wright, 1959). При этом имеет значение температура, при которой производится эксперимент. Чем температура выше, тем быстрее наступает понижение содержания сахара в крови (Olmstedt, 1924; Barlow et al., 1931). Это показано и на других пойкилотермных животных.

Лягушки чувствительны к адреналину и глюкагону (Wright, 1959). Аллоксан вызывает у жаб начальную гипергликемию, сменяющуюся длительной гипогликемией. Дальнейшее повышение сахара в крови наблюдается только в отдельных случаях (Houssay, 1959).

### Рептилии

Рядом авторов проведены исследования на змеях, ящерицах, крокодилах и черепахах.

У змеи *Bothrops jararaca* Прадо нашел 54—58 мг% сахара в крови (Prado, 1947). У ящериц содержание сахара значительно выше. Согласно Дессауеру, в крови ящерицы *Anolis carolinensis* содержится в среднем 172 мг% сахара. Минимальное содержание равно 110 мг% (в августе), а максимальное — 197 мг% (в феврале) (Dessauer, 1952). У черной игуаны содержание сахара в крови колеблется от 151 до 250 мг% (в среднем 192 мг%), а у обыкновенной игуаны — от 132 до 195 мг% (в среднем 155 мг%) (Hernandez a. Coulson, 1951).

Калил и Джани (Khalil a. Yanni, 1959) показали, что у ящерицы *Uromastix aegyptia* содержание сахара в крови находится в зависимости от температуры тела: при 15° С — 122, 35° С — 200, 45° С — 250 мг%.

У аллигаторов было найдено в среднем 99 мг% сахара в крови (Coulson et al., 1950), а у черепахах *Phrynops* — 76 мг% (Foglia et al., 1955). Такая же величина была найдена у черепахи *Chri-*



*semys d'orbigny* зимой; летом содержание сахара в крови было несколько выше (Coggêa et al., 1960).

При введении глюкозы крокодилам она очень медленно исчезает в крови. При этом скорость исчезновения зависит от температуры. Она определяется интенсивностью метаболических процессов (Coulson a. Hernandez, 1953). Действие введенных гормонов также развивается очень медленно. Каулсон и соавторы (Coulson et al., 1957) отмечают, что явления, на которые у теплокровных требуются минуты, у холоднокровных, судя по опытам на аллигаторах, требуются дни.

Крокодилы чувствительны к инсулину, адреналину, глюкагону. Механизм действия адреналина, по-видимому, тот же, что у высших животных. Под его влиянием уменьшаются запасы гликогена в печени и в мышцах (Stevenson et al., 1957) и увеличивается содержание молочной кислоты (Coulson et al., 1957).

Другие рептилии также чувствительны к адреналину и глюкагону (Miller a. Wurster, 1959; Houssay a. Penhos, 1960).

Ящерицы весьма резистентны к инсулину. В этом отношении они сходны с птицами. Вопрос этот был тщательно изучен Миллером и Вурстер на трех видах ящериц. Вводились дозы инсулина 1000 — 10 500 ед./кг. Хотя при таких больших дозах инсулина наблюдаются явные нарушения двигательных координаций и другие шоковые явления, но ни одно животное в результате введения инсулина не погибало (Miller a. Wurster, 1956, 1959).

Авторы считают, что такая высокая устойчивость к инсулину обусловлена обилием  $\alpha$ -клеток в островках поджелудочной железы. Ящерицы, таким образом, резко противостоят в этом отношении амфибиям, у которых  $\alpha$ -клетки либо отсутствуют, либо находятся в незначительном количестве, и примыкают к птицам, островки которых также богаты  $\alpha$ -клетками.

Удаление поджелудочной железы или введение аллоксана вызывает у черепах и змей диабет (Houssay et Biasotti, 1933; Foglia et al., 1955; Lopes, 1955; Houssay a. Penhos, 1960), у ящериц же панкреатомия приводит к гипогликемии (Miller a. Wurster, 1959). Это также может быть объяснено преобладанием  $\alpha$ -клеток в их поджелудочной железе.

Мы видим, таким образом, что влияние желез внутренней секреции на углеводный обмен низших позвоночных, в общих чертах, весьма сходно с влиянием их у высших животных. По-видимому, различия заключаются в скорости разыгрывающихся процессов, а также в количественных соотношениях между влияниями отдельных эндокринных желез. Для более глубокого понимания роли гормонов в регуляции гликемии у низших позвоночных требуются дальнейшие исследования.



О роли нервной системы в регуляции содержания сахара в крови у низших позвоночных мы, в сущности, ничего не знаем.

### Птицы

Содержание сахара в крови у птиц выше, чем у млекопитающих. Как указывалось в главе VIII (стр. 260), уровень гликемии у взрослых кур, по нашим данным, а также по данным других авторов, колеблется примерно от 150 до 200 мг%. Голодание на содержание сахара в крови у кур существенно не сказывается; лишь в первые 8—12 час. после отнятия пищи в крови содержится несколько меньше сахара (Opdyke, 1942; Golden a. Long, 1942).

У птиц, принадлежащих к другим видам, уровень гликемии также высок по сравнению с уровнем у млекопитающих. У утки, например, содержание сахара в крови равно 110—180 мг% (Mialhe, 1954), у голубей 149—258 (Riddle a. Honeywell, 1924), у совы 200—350 (Nelson et al., 1942).

Хотя в основном содержание сахара в крови у птиц регулируется при посредстве тех же физиологических механизмов, что и у млекопитающих, все же оба класса животных отличаются в отношении регуляции гликемии рядом особенностей.

Уже вскоре после того, как Мерингом и Минковским был открыт экспериментальный панкреатический диабет, было установлено, что удаление поджелудочной железы у птиц (уток, гусей, голубей) не приводит к последствиям, которые наблюдаются у млекопитающих (Minkowski, 1893; Kausch, 1896, и др.). Так, у птиц либо не наблюдается гипергликемии, либо она носит переходящий характер.

В последующие годы экспериментальное удаление поджелудочной железы у птиц предпринималось неоднократно. Результаты были те же, что и в прежних исследованиях (Corranui et al., 1926; Mirsky et al., 1941). Миал опубликовал недавно работу, в которой детально изучал последствия тотальной и субтотальной панкреатомии у уток (Mialhe, 1958). Результаты этого исследования представляют большой интерес. Автор показал, что удаление поджелудочной железы не только не приводит к гипергликемии, но, наоборот, у панкреатомированных птиц содержание сахара в крови опускается ниже нормального уровня. Для того чтобы таких птиц сохранить хоть некоторое время живыми, им приходится вводить глюкозу. Миал высказывает вполне справедливое предположение, что гипогликемия у уток после панкреатомии является следствием отсутствия глюкагона.

У птиц, как и у ящериц, островки Лангерганса весьма богаты  $\alpha$ -клетками. В поджелудочной железе уток и кур содержится глюкагона раз в 10 больше, чем у млекопитающих (Vuylsteke



et de Duve, 1953). По-видимому, именно благодаря этому гормону птицам удается поддерживать столь высокий уровень гликемии. Если же поджелудочную железу удалить, то, естественно, у них может наступить гипогликемия. Это показывает, что глюкагон играет у птиц более значительную роль, чем у млекопитающих.

Значит ли это, что инсулин играет меньшую роль? Нет. У панкреатомированных уток способность усваивать углеводы уменьшена, о чем свидетельствуют ненормально высокие кривые гипергликемии после введения глюкозы.

По отношению к аллоксану птицы более устойчивы, чем млекопитающие. Однако не вполне ясно, должна ли быть эта повышенная устойчивость объяснена тем, что  $\beta$ -клетки островков не повреждаются аллоксаном или тем, что выпадение их функции не влечет за собой характерных симптомов диабета. Согласно данным Скотта и соавторов, у цыплят, уток и сов  $\beta$ -клетки под влиянием аллоксана не меняются. У них поэтому не наблюдается никакой гипергликемии (Scott et al., 1945). По другим данным, аллоксан вовсе не так безвреден для птиц; у уток, во всяком случае, могут быть обнаружены при его введении поврежденные  $\beta$ -клетки. К диабету, однако, это не приводит (Mirsky et al., 1941). Наконец, по данным Люкенса, у голубей аллоксан приводит к повреждению  $\beta$ -клеток и к гипергликемии (Lukens, 1948). Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

Разногласия существуют также по вопросу о чувствительности птиц к инсулину. Некоторые авторы считают их значительно менее чувствительными к нему, чем млекопитающих. Инсулин, введенный даже в дозе нескольких тысяч единиц будто бы не приводит цыплят к гибели (Chen et al., 1945). Однако с такой оценкой чувствительности цыплят и вообще птиц к инсулину трудно согласиться. Голден и Лонг вызывали у цыплят шок и гибель, вводя 200 ед./кг (Golden a. Long, 1942). Опдайк же наблюдал у голодных цыплят судороги, вводя всего несколько единиц инсулина. У них была обнаружена резкая гипогликемия (Opdyke, 1942). Аналогичную картину наблюдали и мы, вводя цыплятам и взрослым курам сравнительно небольшие дозы инсулина. Мпал, вводя уткам инсулин в дозе 0.2 и 2.0 ед./кг, вызывал гипогликемию, сходную с той, которая развивается при этой же дозе у крыс (Mialhe, 1958). Автор пользовался инсулином, свободным от глюкагона.

Введение адреналина птицам приводит к отчетливой гипергликемии (Paton, 1905; Golden a. Long, 1942). Глюкагон повышает содержание сахара в крови у птиц так же, как у млекопитающих (Agid et Mialhe, 1957).

Более подробно об изменениях, вызванных гормонами, в углеводном обмене у птиц см.: Sprague a. Ivy, 1936; Riddle, 1937; Golden a. Long, 1942; Sturkie, 1954.



## Глава X

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем краткие итоги.

В первой главе был очерчен круг вопросов, которые возникают при изучении постоянства внутренней среды. Основной вопрос заключается в том, каким образом это постоянство поддерживается. Но этим вопросом проблема не исчерпывается. Необходимо выяснить, как происходит установка свойств внутренней среды на новый, меняющийся в зависимости от потребностей организма, уровень. Проблема постоянства внутренней среды неизбежно перерастает в проблему ее регуляции.

Всякая регуляция предполагает наличие не только эффекторных, но и афферентных механизмов, т. е. механизмов обратной связи. Изучение их, следовательно, тоже является одной из задач при разработке проблемы постоянства внутренней среды.

Но и этого недостаточно. Надо ясно представлять себе, какую биологическую функцию выполняет тот или иной компонент внутренней среды. Без этого нельзя правильно ставить вопрос о происхождении и совершенствовании регуляции его в процессе филогенетического и онтогенетического развития. А без такого эволюционного изучения нельзя понять взаимодействия внутренней среды с внешней, зависимости свойств внутренней среды от условий жизни, сезонных изменений ее и индивидуальных особенностей.

Все перечисленные вопросы встают и при изучении проблемы регуляции содержания сахара в крови.

Мы пытались в нашем труде по возможности осветить эти вопросы. Конечно, не все они могли быть освещены в равной мере. Одни из них изучены более подробно, другие менее. Но мы стремились к тому, чтобы все они в той или иной степени были отражены в нашем обзоре.

На высших ступенях развития животного мира сахар является обязательным компонентом крови. Более или менее значительное



уменьшение его в крови ведет к тяжелым гипогликемическим расстройствам, которые могут закончиться смертью. Наиболее чувствительной к уменьшению концентрации сахара в крови является нервная система. Особенно чувствительны к гипогликемии высшие отделы ее. Характер разыгрывающихся при гипогликемии явлений отражает ход эволюционного развития мозга.

Особенно важное значение глюкозы для мозга определяется тем, что он неспособен использовать другие вещества для своей деятельности. Хотя функция других органов не страдает в такой степени от гипогликемии, как функция мозга, это не значит, что они не нуждаются в сахаре крови. Они, однако, могут некоторое время работать за счет запасов гликогена или за счет других веществ.

Глюкоза крови необходима не только как энергетический материал, но и для других разнообразных целей. Так, она служит поставщиком уксуснокислого радикала при синтезе ацетилхолина. У ракообразных и других членистоногих она является материалом для синтеза хитина; на это у них, по-видимому, идет больше глюкозы крови, чем на покрытие энергетических потребностей.

Содержание сахара в крови определяется его поступлением в кровь и расходом. Поступает сахар из двух источников — кишечника и печени. Из первого источника он поступает только временами. Регуляция гликемии не может быть основана на деятельности этого источника. Печень же имеет возможность поставлять сахар в кровь всегда. Такая возможность основана на наличии в ней резервов гликогена. Почки также способны превращать гликоген в глюкозу, однако значение их как поставщика ее в кровь ничтожно.

Расходуется глюкоза всеми органами. Благодаря своей большой массе особенно мощным потребителем является мышечная система. Многочисленные факторы определяют скорость потребления глюкозы мышцами и другими органами. Тем самым они влияют и на содержание сахара в крови. Однако такие влияния нельзя относить к регуляторным. Нельзя, по-видимому, рассматривать как регуляторный процесс и выделение сахара почками при значительном повышении уровня гликемии. По существу, регуляция содержания сахара в крови осуществляется почти исключительно благодаря гликогенной функции печени. Удаление печени приводит к полной неспособности организма поддерживать гликемию на нормальном уровне.

Печень обладает способностью сама по себе, без каких бы то ни было нервных и эндокринных влияний реагировать на изменение концентрации сахара в крови. При уменьшении концентрации она выделяет большее количество сахара, при увеличении — меньшее (местный гомеостатический механизм печени). При зна-



чительной гипергликемии печень не только прекращает выделение глюкозы, но использует ее для синтеза гликогена и переработки в жир.

Важное значение сахара в крови для деятельности органов и в особенности для функции мозга привело к возникновению более сложных механизмов, предотвращающих падение уровня гликемии. Не менее сложными являются механизмы, препятствующие значительному повышению содержания сахара в крови. Такое повышение привело бы прежде всего к бесцельному расходованию глюкозы: чем выше уровень гликемии, тем больше уничтожается ее потребляющими тканями. Кроме того, при высоком уровне гликемии часть глюкозы без всякой пользы для организма выбрасывалась бы с мочой. Можно ли рассматривать выделение сахара почками как регуляторный процесс, противодействующий гипергликемии? По всей вероятности, дело обстоит наоборот. Организм мобилизует средства, предотвращающие гипергликемию, потому что иначе часть ценного материала пропадает напрасно. Почечные канальцы не в состоянии реабсорбировать глюкозы больше определенного количества и выбрасывают ее с мочой.

Гликогенная функция печени находится под контролем эндокринной и нервной систем. У высших животных в основном нервная регуляция этой функции осуществляется через эндокринные железы, непосредственное же влияние нервов на печень имеет меньшее значение.

В регуляции содержания сахара в крови участвуют различные отделы центральной нервной системы. Низшим отделом центральной нервной системы, осуществляющим регуляцию гликемии, является продолговатый мозг. Следующим этажом, контролирующим уровень гликемии, является область гипоталамуса. Здесь, по-видимому, происходит интеграция механизмов, участвующих в эмоциональной реакции организма. Наконец, высшим отделом, оказывающим влияние на содержание сахара в крови, является кора больших полушарий головного мозга. Она координирует регуляцию уровня гликемии с другими проявлениями жизнедеятельности организма, прежде всего с деятельностью, направленной на взаимодействие с внешним миром. Кора мозга в каждый данный момент производит установку гликемии на уровень, соответствующий потребностям организма в целом.

Железы внутренней секреции осуществляют многообразные влияния на содержание сахара в крови. Единственным гормоном, способствующим снижению уровня гликемии, является инсулин. Остальные гормоны (адреналин, глюкагон, кортикостероиды, гормон роста, тироксин) ведут к увеличению содержания сахара в крови. Это показывает, что организм имеет гораздо больше возможностей предотвращать понижение уровня гликемии, чем

повыше  
стями

По-  
своей  
или ли  
кортик  
условн

По  
действи  
некотор  
средств  
на саха  
факт а  
лиза в  
фосфор  
на вне  
связан  
ной сто  
Во вли  
мент, в

Бол  
физиче  
орган  
соответ  
манье  
нии др  
чительно  
цирова  
физиче  
ной же  
инсули

Пр  
или ли  
ной до  
мню.  
важно  
нужно  
(говор  
за тем  
стужа

По  
рующ  
напря  
жения



повышение. Это легко объясняется биологическими потребностями организма.

По-видимому, только часть перечисленных гормонов имеет своей непосредственной целью предотвращение гипогликемии или ликвидацию ее. Назначением таких гормонов, как гликокортикоиды или соматотрофный гормон, является лишь создание условий, способствующих борьбе с гипогликемией.

По вопросу о физиологическом и биохимическом механизме действия гормонов единства взглядов нет. Однако в отношении некоторых гормонов мы можем с уверенностью сказать, при посредстве какого органа и какого процесса реализуется их влияние на сахар крови. Так, нет сомнения, что гипергликемический эффект адреналина и глюкагона основан на усилении гликогенолиза в печени. Это усиление происходит благодаря активации фосфорилазы. Инсулин оказывает действие как на печень, так и на внепеченочные ткани, главным образом мышцы. Влияние его связано с действием на проницаемость тканей для глюкозы, с одной стороны, и с действием на гексокиназную систему, с другой. Во влиянии на мышцы преобладает, по-видимому, первый компонент, во влиянии на печень — второй.

Большой практический интерес представляют химические и физические агенты, стимулирующие деятельность эндокринных органов, регулирующих гликемию, или усиливающие действие соответствующих гормонов. В этом отношении очень важно понимание действия новых веществ, которые применяются при лечении диабета (производные сульфонамидов). Их влияние в значительной степени основано на стимуляции выделения и потенцировании эффекта инсулина. Мало изучено влияние такого физического воздействия, как местная гипертермия поджелудочной железы. Она ведет, по-видимому, к усиленному выделению инсулина. Это может иметь практическое значение.

Предотвращение организмом гипергликемии и гипогликемии или ликвидация их возможны только благодаря координированной деятельности всей сложной системы, регулирующей гликемию. При изучении деятельности этой сложной системы очень важно уметь количественно оценивать ее функции. Для этого нужно вывести содержание сахара в крови из нормального уровня (говоря техническим языком, вызывать возмущения) и следить за тем, каким образом уровень возвращается к норме. Этой задаче служат так называемые кривые гипер- и гипогликемии.

Повышенные требования к деятельности аппарата, регулирующего гликемию, предъявляются в условиях эмоционального напряжения, при мышечной деятельности и других видах напряжения.



Прежде чем решать во всей широте вопрос о происхождении и совершенствовании физиологических механизмов, регулирующих гликемию, необходимо накопление знаний о содержании сахара в крови и его регуляции на различных этапах онто- и филогенеза.

Изучение регуляции гликемии в онтогенезе гораздо легче осуществлять на зародышах птиц, чем на плодах млекопитающих. Особенно удобным объектом является куриный эмбрион. Проведенные исследования показали, что уже на сравнительно ранних стадиях эмбрионального развития содержание сахара в крови поддерживается на относительно постоянном уровне. Печень начинает играть роль в регуляции гликемии раньше, чем предполагали прежние исследователи. Ряд фактов говорит также об участии желез внутренней секреции в регуляции гликемии. Можно предполагать и участие нервной системы.

Данные, относящиеся к зародышам млекопитающих, более скудны. Основным фактором, регулирующим у них гликемию, является кровь матери. Что касается роли плаценты и печени плода в регуляции у него содержания сахара в крови, то вопрос далеко не ясен. По-видимому, в этом отношении существуют большие видовые различия. Единственное, что можно считать бесспорно установленным, это выработку плацентой фруктозы, поступающей в кровь плода. У зародышей некоторых животных фруктозы в крови много, у других мало.

Роль эндокринной системы в регуляции гликемии у зародышей млекопитающих изучена очень слабо. Для большинства гормонов плацентарный барьер непроходим, и это затрудняет изучение их действия. Почти ничего неизвестно об участии нервной системы плода в регуляции обмена веществ.

На низших стадиях эволюции глюкозы в крови либо нет вовсе, либо ее содержится очень мало. Однако уже у моллюсков и ракообразных она всегда содержится в крови. Все же никакой регуляции у них еще нет. У них отсутствует главный орган регуляции — печень. Некоторое проявление регуляции, по-видимому, имеется у ракообразных. Их глазной стебель содержит гормон, увеличивающий содержание сахара в крови. Но так как содержание сахара в крови у этих животных тесно связано с процессом хитинообразования, то возможно, что названный гормон регулирует гликемию лишь косвенно, благодаря усилению или ослаблению этого процесса.

Возможность регуляции гликемии появляется на стадии рыб. У них, как и у всех позвоночных, имеется печень, содержащая запасы гликогена. Доказано также влияние у них желез внутренней секреции (островков Лангерганса, гипофиза). Однако уровень гликемии у них, согласно большинству авторов, неустойчив и



находится в большой зависимости от внешних условий. Связано ли это с несовершенством регуляторного аппарата или с частой сменой установки содержания сахара в крови на новый уровень, сказать трудно. Возможно регуляция направлена на изменение других сторон углеводного обмена, а изменение гликемии является только косвенным результатом.

Настоящее постоянство гликемии обнаруживают только птицы и млекопитающие. В основном механизмы регуляции у них сходны, хотя некоторые отличия несомненно существуют. Птицы, например, как и рептилии, менее чувствительны к инсулину, чем млекопитающие.

Дальнейшие исследования должны пролить новый свет на происхождение и совершенствование механизмов, регулирующих гликемию в процессе эволюции.



## ЛИТЕРАТУРА

- Абуладзе К. С., Л. М. Георгиевская, А. М. и М. Л. Петрунькины, И. С. Розенталь. 1935. О минеральном составе крови у собаки, лишенной одного полушария и коры двигательной области другого. *Арх. биол. наук*, 38 : 403.
- Айрапетянц М. Г. 1955. Динамика уровня сахара крови при различных функциональных состояниях высших отделов центральной нервной системы. *Сообщ. 1. Тр. Инст. высш. нервн. деят. АН СССР, сер. физиол.*, 4 : 126.
- Айрапетянц М. Г. 1956. Динамика уровня сахара в крови при различных функциональных состояниях высших отделов центральной нервной системы. *Сообщ. 2. Динамика уровня сахара в крови и гликемической кривой при нарушении уравнивания нервных процессов в коре головного мозга собак. Тр. Инст. высш. нервн. деят. АН СССР, сер. физиол.*, 2 : 223.
- Акопов С. А. 1947. Кортикальная хронаксия при введении в кровь гликемизированным кроликам различных форм углеводов. VII всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол., М. : 92.
- Акопов С. А. и А. И. Караев. 1939. Значение углеводов для интрамускулярного давления. VIII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Баку : 27.
- Алексенцева Э. С. 1939. Колебания сахара и молочной кислоты в артериальной крови. *Физиол. журн СССР*, 27 : 132.
- Алексенцева Э. С., Е. П. Гофман, О. Н. Дорохова, П. Г. Книшенко и М. П. Самотой-Коваленко. 1947. Периодические колебания некоторых составных частей крови как функция регуляторных механизмов. VII всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол., М. : 556.
- Альтерман Г. Л. и Ц. Л. Янковская. 1938. О влиянии удаления мозжечка на химизм крови. *Сообщ. 2. Влияние экстирпации мозжечка на содержание сахара в крови. Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта*, 21 : 95.
- Амиров А. А. 1937. Обмен углеводов между кровью и мышцами. VII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Ростов н/Д. : 171.
- Андреева М. И. и В. Г. Баранов. 1930. К вопросу о механизме алиментарной гипергликемии. *Мед.-биол. журн.*, 1—2 : 65.
- Аршавский И. А., А. Л. Падучева. 1952. Факторы, определяющие скорость перехода сахара от матери к плоду. *Вопр. экспер. биол. и мед.*, 2 : 61.
- Ауэрбах Т. С. 1940. Материалы к вопросу об углеводном обмене. О гликемических реакциях у женщин во время менструации. *Тр. Саратовск. гос. мед. инст.*, 3 : 24.



- (Бабкин Б. П.) Babkin B. P. 1923. Influence of insulin on formation of glycogen. Brit. Journ. Exp. Pathol., 4 : 310.
- Баранов В. Г. 1930. Роль перекармливания углеводами в развитии диабета. Врачебн. газета, 1.
- Баранов В. Г. 1935а. Влияние надпочечников на развитие и течение экспериментального диабета. Арх. биол. наук., 38 : 279.
- Баранов В. Г. 1935б. Повышение чувствительности к инсулину у диабетиков при лечении высокими дозами инсулина. Клинич. мед., 13, 12 : 1838.
- Баранов В. Г. 1939а. Влияние экстракта передней доли гипофиза на развитие экспериментального диабета. Бюлл. exper. биол. и мед., 8, 1 : 35.
- Баранов В. Г. 1939б. Лечение диабета гипогликемическими дозами инсулина. Клинич. мед., 17, 12 : 11.
- Баранов В. Г. 1941. Принципы щажения и роль гипергликемии в терапии диабета. Клинич. мед., 19, 7—8 : 62.
- Баранов В. Г. 1949. К истории открытия инсулина. О приоритете Л. В. Соболева. Клинич. мед., 27, 4 : 21.
- Баранов В. Г. 1955. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Медгиз, Л.
- Баранов В. Г., Л. Г. Лейбсон, В. М. Дильман. 1959. Методы функционального исследования желез внутренней секреции. В кн.: Физиологические методы в клинической практике. Медгиз, Л. : 186.
- Баранов В. Г., С. П. Пышина и Е. Н. Сперанская. 1948. О нарушении высшей нервной деятельности при экспериментальной инсулиновой гипогликемии. Сообщ. I и II. Физиол. журн. СССР, 34 : 665, 673.
- Барбас М. И. и И. Б. Шулутко. 1935. Клиническое значение инсулярной пробы проф. Лондона. Сообщ. I, II и III. Арх. биол. наук, 37 : 27, 37, 45.
- Бархаш А. П. 1959. Исследования в области апотомического превращения глюкозы. В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. Изд. АН СССР, М. : 97.
- Бархударян С. С. 1939. Значение различных форм углеводов для возбудимости мозговой коры. VIII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Баку : 25.
- Бахромеев И. Р. и М. С. Григорян. 1941. Гликемический эффект при болевом раздражении. Тр. Ереванск. вет.-зоотехн. инст., Ереван, 5 : 74.
- Баяндуров Б. И. 1949. Трофическая функция головного мозга. М.
- Баяндуров Б. И. и А. В. Фалеев. 1945. К вопросу о трофической функции головного мозга. Тр. Кафедры норм. физиол. Томск. мед. инст., 5 : 5.
- Баяндуров Б. И., А. В. Фалеев и Г. А. Ситникова. 1937. К вопросу о трофической функции головного мозга. Об изменении углеводного обмена у децеребрированных щенят. Тр. Кафедры норм. физиол. Томск. мед. инст., 1 : 207.
- Беленков Н. Ю. 1945а. Влияние инсулина и гипогликемии на моторную деятельность желудочно-кишечного тракта. Физиол. журн. СССР, 31 : 211.
- Беленков Н. Ю. 1945б. О механизме действия глюкозы на моторную деятельность желудочно-кишечного тракта. Физиол. журн. СССР, 3—4 : 218.
- Беленков Н. Ю. и Е. Н. Сперанская. 1948. Влияние внутри-
- 21 Л. Г. Лейбсон



- венного введения глюкозы на рефлекторную возбудимость сердечно-сосудистой системы. Физiol. журн. СССР, 2 : 285.
- Беленький М. Л. 1948. О влиянии углеводного обмена в каротидных клубочках на чувствительность их химических рецепторов. Бюлл. exper. биол. и мед., 25, 2 : 116.
- Беленький М. Л. 1951. К вопросу о механизме возбуждения каротидных хеморецепторов. Физiol. журн. СССР, 37 : 169.
- Беленький М. Л. 1952. О механизме химической чувствительности рецепторов каротидного клубочка. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. М.—Л.: 51.
- Беловицкая М. Ф. 1959. Об изменениях сахарорегулирующей и синтетической функций печени при нарушении пути поступления инсулина в воротное кровообращение. В кн.: Нейро-гуморальные и эндокринные факторы в деятельности нервной системы. Изд. АН СССР М.—Л.: 142.
- Беляев П. М. 1939. Влияние длительного систематического введения адреналина и инсулина на содержание сахара в крови. Научн. тр. Витебск. гос. мед. инст., 2 : 13.
- Беляев П. М. 1947. Изменения функциональной деятельности поджелудочной железы и надпочечников под влиянием длительного введения адреналина и инсулина. VII всесоюз. съезд физиол., биохим. и фармакол., М.: 577.
- Березин А. И. 1953. О рефлекторном действии инсулина. Вопр. физиол. Инст. физиол. им. А. А. Богомольца АН УССР, 6 : 83.
- Беркович Е. М. 1948. Обмен веществ в плаценте. Усп. совр. биол., 25 : 371.
- Бернштейн А. Д., О. Н. Алеутская и С. В. Захаров. 1949. Роль центральной нервной системы в развитии инсулиновой гипогликемии. Научн. тр. Ивановск. мед. инст., : 54.
- Бернштейн А. Д. и В. И. Якубовская. 1949. Об условно-рефлекторной глюкозурии. Научн. тр. Ивановск. мед. инст., : 79.
- Бернштейн Ф. Я. и К. А. Арсеньев. 1950. Дальнейшие исследования по вопросу о влиянии солей брома на углеводный обмен. Научн. тр. Витебск. гос. мед. инст., 3 : 246.
- Богомолец А. А. 1927. Кризис эндокринологии. М.
- Борсепко Р. И. 1956. Значение различных отделов нервной системы в регуляции сахара в крови. Врачебн. дело, 9 : 937.
- Бородулин Ф. Р. и Э. И. Григул. 1927. Клинические наблюдения вариантов гликемии при некоторых заболеваниях. Клинич. мед., 5, 3 : 165.
- Бочкарев П. В. 1929. Углеводный обмен, инсулин и диабет. М.—Л. (Бразоль Л.) Brasol L. 1884. Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschuss an Traubenzucker. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., : 211.
- Браунштейн А. Е. 1928. Фиксация глюкозы клеточными элементами и роль ее в норме и патологии. Врачебн. дело, 23 : 1889; 24 : 1979.
- (Брейтбург А. М.) Breitburg A. M. 1939. Les éléments de régulation du métabolisme hydrocarbonien. Acta Med. URSS, 2 : 587.
- Брейтбург А. М. 1940. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщ. 5. Особенности развития процессов гликогенолиза в изолированной печени и в печени in situ. Физиол. журн. СССР, 29 : 83.
- Брейтбург А. М. 1941. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщ. 9. Зависимость процессов гликогенолиза от наличия свободного гликогена в печени. Физиол. журн. СССР, 30 : 613.



- Брейтбург А. М. и Л. С. Брейтбург. 1937. Влияние систематических инъекций адреналина и пилокарпина на содержание сахара в крови. Физиол. журн. СССР, 23 : 723.
- Брейтбург А. М., А. С. Зиберт и М. Л. Мирер. 1940. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщ. 3. Зависимость процессов гликогенолиза в печени от видовых и возрастных особенностей печеночной ткани. Физиол. журн. СССР, 29 : 68.
- Брейтбург А. М. и А. Б. Либерман. 1940. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщ. 6. Влияние пищевых режимов с ограниченным и повышенным содержанием углеводов на соотношение между свободным и связанным гликогеном в печени. Вопр. питания, 9, 5 : 23.
- Брейтбург А. М. и М. Л. Мирер. 1940. Нейро-гуморальная регуляция процессов обмена веществ. Сообщ. 4. Влияние глюкозы на развитие процессов гликогенолиза в печеночной ткани. Физиол. журн. СССР, 29 : 73.
- Брейтбург Л. С. 1937. Влияние пилокарпина и эрготоксина на развитие гипергликемии. Физиол. журн. СССР, 23 : 744.
- Брудный М. Л. и Л. Г. Лейбсон. 1938. Влияние диатермии области поджелудочной железы на регуляцию углеводного обмена. Сообщ. 1. Применение диатермии в условиях нормального содержания сахара в крови и в условиях алиментарной гипергликемии. Физиол. журн. СССР, 25 : 215.
- Бунятян Г. Х. 1952. Условное внутреннее торможение и его роль в обмене веществ. Изв. АН Арм. ССР, биол. и сельскохозяйств. науки, 5, 4 : 17.
- Бунятян Г. Х. 1960. Инсулиновая гипогликемия и значение центральной нервной системы в реализации гипогликемического действия инсулина. Сб. «Вопросы биохимии», 1 : 5.
- Бунятян Г. Х. и Э. Е. Мхоян. 1951. Новые данные об условнорефлекторной регуляции обмена веществ. Изв. АН Арм. ССР, биол. и сельскохозяйств. науки, 4 : 295.
- Бунятян Г. Х., М. Т. Урганджян и С. Т. Мовсисян. 1960. К вопросу об условноинсулиновой гипогликемии. Сб. «Вопросы биохимии», 1 : 63.
- Быков К. М. 1947. Кора головного мозга и внутренние органы. Медгиз, М.—Л.
- Веллер Н. С., С. Г. Генес, Б. С. Родкина и П. М. Чарная. 1955. Роль нервной системы в развитии сахарного диабета. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1, 1 : 77.
- Веллер Н. С., С. Г. Генес и П. М. Чарная. 1958. О центрально-нервном происхождении диабетической гипергликемии и о значении последней в утилизации углеводов мозгом. В кн.: Современные проблемы учения о сахарном диабете и о половых гормонах. Харьков : 13.
- Вержбинская Н. А. 1952. О соотношении дыхания и анаэробного гликолиза мозга в филогенезе позвоночных животных. Докл. АН СССР, нов. сер., 84 : 555.
- Вержбинская Н. А. 1957. Материалы по эволюции энергетического обмена мозга позвоночных. Автореф. дисс., Л.
- Вержбинская Н. А. и Е. М. Крепс. 1959. Обмен мозга в эволюции позвоночных. IX съезд Всесоюзн. общ. физиол., биохим. и фармакол., Москва—Минск, 3 : 82.
- Веселкин Н. В. 1935. О роли неорганического фосфора в углеводном обмене. Физиол. журн. СССР, 19 : 93.
- (Веселкина В. М.) Wesselkina V. M. 1932. Veränderung der Fraktionen vom Posphor und des Glykogens in der Muskeln von



- Katze bei Hunger und experimentellen Diabetes mellitus ohne Einführung und nach Einführung von Insulin. Ztschr. exp. Med., 85 : 463.
- Веселкина В. М. 1938. Влияние гормона поджелудочной железы на отложение гликогена в разных органах и тканях. Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 21 : 19.
- Владимиров Г. Е. 1928. Влияние бега на различные дистанции на уровень сахара (редуцирующих веществ) в крови. Вопр. физиол. военного труда, 1 : 111.
- (Владимиров Г. Е.) Wladimirov G. E. 1930. Beiträge zur Embryochemie und Embryophysiologie. V Mitt. Die Anhäufung des Glykogens in der Leber des sich entwickelnden Hühnerembryos. Biochem. Ztschr., 224 : 79.
- Владимиров Г. Е. 1931a. Влияние некоторых факторов на гликемию у куриных эмбрионов. Арх. биол. наук, 31 : 528.
- (Владимиров Г. Е.) Wladimirov G. E. 1931b. The effect of some factors upon the blood sugar of embryo chicks. Journ. Physiol. 72 : 411.
- Владимиров Г. Е., М. Я. Галвяло, Т. А. Горюхина, Г. А. Дмитриев, В. В. Оппель и З. А. Райко. 1939. Использование пребывания в высокогорном климате для целей высотной тренировки летчика. В кн.: Кислородное голодание и борьба с ним. Под ред. Г. Е. Владимирова, ВМА, Л. : 43.
- Владимиров Г. Е., Т. А. Горюхина и Г. А. Дмитриев. 1940. Влияние дозированной мышечной работы в горах на некоторые химические компоненты крови. Тр. Военно-мед. акад., 21 : 119.
- (Владимиров Г. Е. и М. Я. Данилина) Wladimirov G. E. u. M. J. Danilina. 1930. Beiträge zur Embryochemie und Embryophysiologie. IV Mitt. Die Anhäufung des Glykogens im Körper der sich entwickelnden Hühnerembryos. Biochem. Ztschr., 224 : 69.
- (Владимиров Г. Е. и А. А. Шмидт) Wladimirov G. E. u. A. A. Schmidt. 1926. Beiträge zur Embryochemie und Embryophysiologie. III Mitt. Zucker, Fett und Reststickstoffwechsel im Blute des Hühnerembryos. Biochem. Ztschr., 177 : 304.
- Волохов А. А. 1951. Закономерности онтогенеза нервной деятельности в свете эволюционного учения. М.—Л.
- Воронов А. С. и М. И. Мишневский. 1928. Наблюдения над содержанием сахара в крови при голодании. Сб. по психоневрол., посвящ. проф. А. И. Ющенко, к 35-летию врачебн. и пед. деят., Ростов н/Д. : 163.
- Гаджиев И. М. и В. Х. Мамедова. 1937. Значение сахара крови для тонуса сосудов. VII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармкол., Ростов н/Д. : 176.
- Гавевская М. С. 1946. О явлениях регуляции углеводного обмена в процессе восстановления жизненных функций организма и после смертельных кровопотерь. Бюлл. экспер. биол. и мед., 21, 1—2 : 72.
- Галицкая Н. А. и Н. И. Михельсон. 1937. Роль ацетилхолина в возникновении эффектов болевых раздражений (рефлекторная анурия). Первое совещ. по физиол. пробл., М.—Л. : 6.
- Галкин В. С. 1927. Клиническое значение кривой алиментарной гипергликемии. Журн. усоверш. врач., 5 : 431.
- Галкин В. С. 1940. Об изучении нервных механизмов физиологических и патологических реакций. Сб. «Механизмы патологических реакций», 2, Л. : 5.
- Гальперин С. И. и Н. П. Коханович. 1947. Влияние экстирпации околоушной железы на содержание сахара в крови и моче. Учен. зап. Лен. пед. инст. им. А. И. Герцена, 60 : 203.



- Г а н М., В. Н. М а с с е н, М. Н е н ц к и й, И. П. П а в л о в. 1892. Экковский свищ вен нижней полой и воротной и его последствия для организма. *Арх. биол. наук*, 1 : 400 (И. П. П а в л о в, Полн. собр. тр., V, 1949 : 3).
- Г е й с л е р Ф. Н. 1907. К теории сахарного мочеизнурения. *Русск. врач*, 6 : 1129.
- Г е л а ш в и л и И. П. 1947. О гормональной регуляции тканевого дыхания. *Сообщ. 1. Влияние адреналина на потребление кислорода тканями некоторых органов. Бюлл. exper. биол. и мед.*, 24, 12 : 471.
- Г е н е с С. Г. 1939. К патогенезу диабета. *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 8, 6 : 464.
- Г е н е с С. Г. 1940. О потреблении сахара тканями диабетического организма. *Клинич. мед.*, 18, 4 : 92.
- Г е н е с С. Г. 1941. О гомеостатической реакции печени в отношении сахара крови. *Физиол. журн. СССР*, 30 : 534.
- Г е н е с С. Г. 1944. Патогенез и лечение сахарного диабета. Харьков—Киев.
- Г е н е с С. Г. 1945. О роли печени в саморегуляции уровня сахара в крови. Влияние нервной системы на функцию печени. *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 20, 3 : 63.
- Г е н е с С. Г. 1948. О патогенезе сахарного диабета и о механизме действия инсулина. Тез. докл. на Научн. конфер. по сах. диаб. и теории действия инсулина, Харьков.
- Г е н е с С. Г. 1949а. О роли русских исследователей в разработке учения о сахарном мочеизнурении. *Арх. патол.*, 11, 4 : 3.
- Г е н е с С. Г. 1949б. О механизме действия инсулина. *Пробл. сов. физиол., биохим. и фармакол. (VII всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол.)*, М. : 816.
- Г е н е с С. Г. 1949в. Инсулин и углеводный обмен. *Усп. совр. биол.*, 27 : 443.
- Г е н е с С. Г. 1949г. Об алиментарной гипергликемии. *Учен. зап. Укр. инст. exper. эндокринол.*, 14 : 38.
- Г е н е с С. Г. 1954. О повреждениях организма и его приспособительных реакциях при сахарном диабете. *Терап. арх.*, 26, 3 : 20.
- Г е н е с С. Г. 1955. Нервная система и внутренняя секреция. *Медгиз, М.*
- Г е н е с С. Г. 1958. О механизме гипогликемизирующего действия сульфамидов. *Пробл. эндокринол. и гормонотерап.*, 4, 5 : 3.
- Г е н е с С. Г. 1959. Влияние инсулина на головной мозг. *Совр. вопр. физиол. и патол. эндокр. желез (Матер. научн. конфер.)*, Харьков : 34.
- Г е н е с С. Г. 1960. 70 лет развития учения о сахарном диабете. Эволюция представления о патогенезе сахарного диабета. *Вопр. физиол. и патол. эндокр. системы*, Тез. докл., Харьков : 33.
- Г е н е с С. Г. 1961. Влияние инсулина на головной мозг. *Усп. совр. биол.*, 51 : 188.
- Г е н е с С. Г. и П. М. Ч а р н а я. 1936. О механизме алиментарной гипергликемии. *Сообщ. 1. Быстрота появления гипергликемии при нагрузке тростниковым сахаром. Exper. мед.*, 6 : 37.
- Г е н е с С. Г., П. М. Ч а р н а я и Е. А. Ш е в ц о в а. 1938а. О механизме алиментарной гипергликемии. *Сообщ. 4. О месте вызывания нервно-рефлекторной фазы алиментарной гипергликемии и о специфичности последней. Врачебн. дело*, 6 : 437.
- Г е н е с С. Г., П. М. Ч а р н а я и Е. А. Ш е в ц о в а. 1938б. О месте вызывания нервно-рефлекторной фазы алиментарной гипергликемии и о специфичности последней. *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 5 : 539.
- Г е н е с С. Г., П. М. Ч а р н а я и Т. С. Я к у ш е в а. 1936. О механизме алиментарной гипергликемии. *Сообщ. 2. Сахар портальной*



- и печеночной вен при энтерпальной нагрузке углеводами. Врачебн. дело, 6 : 493.
- Генес С. Г., П. М. Чарная и Т. С. Якушева. 1937. О механизме алиментарной гипергликемии. Сообщ. 3. Вегетативно-нервная система и алиментарная гипергликемия. Врачебн. дело, 2 : 121.
- Георгиевская Л. М. 1936. О характере сахарной кривой у нормальных собак и у собак, лишенных больших полушарий головного мозга. Физиол. журн. СССР, 20 : 865.
- Гинецинский А. Г. 1961. Эволюция функций и функциональная эволюция. Изд. АН СССР, Л.
- Гинецинский А. Г., С. И. Гальперин и Л. Г. Лейбсон. 1930. Влияние адрепалина на кровоснабжение и газообмен работающей мышцы теплокровного животного. Русск. физиол. журн., 13 : 723.
- Гинецинский А. Г. и Л. Г. Лейбсон. 1929. О первой регуляции почечной деятельности. Сообщ. 3. К вопросу о механизме рефлекторной анурии. Русск. физиол. журн., 12 : 159.
- Голуб Д. М. 1936. Развитие надпочечных желез. Изд. АН БССР, Минск.
- Голяницкий И. А. 1924. К вопросу о внутренней секреции слюнных желез и ее клиническое значение. Врачебн. дело, 20—23 : 1203.
- Гринштейн А. М. 1944. Висцеральная симпатика ранений коры головного мозга. Вопр. нейрохир., 8, 4 : 40.
- Гринштейн А. М. 1946. Пути и центры нервной системы. М.
- Громова К. Г. и В. С. Шапот. 1951. Превращение лабильных фосфорных соединений в головном мозгу при его анемии. Докл. АН СССР, 78 : 941.
- Губарева Н. А. и И. А. Лерман. 1948. О происхождении гипергликемии при действии больших доз хлоралгидрата. Физиол. журн. СССР, 1 : 119.
- Гулай М. Ф. и Р. Г. Дегтярь. 1953. Производственный метод получения высокоочищенного сухого микроцида. В кн.: Антибиотик микроцид. Киев : 72.
- Гуревич И. И. 1930. К вопросу о влиянии девисцерации на рефлекторную деятельность лягушки. Изв. Азерб. унив., отд. естеств., 9 : 135.
- Гуревич И. М. 1950. Лечение диабета малыми дозами брома. Научн. тр. Витебск. гос. мед. инст., 3 : 83.
- Давлетбаев Х. Д. 1938. К методике исследования и к интерпретации гликемической реакции после нагрузки глюкозой. Казанск. мед. журн., 34 : 68.
- Данилов А. А. 1934. К вопросу о влиянии болевого раздражения на работу почек. V всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол., М.—Л. : 86.
- Данилов А. А. 1941. Новые данные к физиологии гипофиза. М.—Л.
- Даудова Г. М. 1956. Об участии нервной системы в регуляции обмена печени. Матер. по эволюц. физиол., 1 : 109.
- Демяновский С. и Е. Прокофьева. (Demjanowski S. и Е. Prokoffiewa). 1935. Zur Kenntniss des Stoffwechsels der Seidenspinner. III Mitt. Die Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Hämolymphe von Bombyx Mori L. Biochem. Ztschr., 275 : 455.
- Деревягин М. И. 1936. Дневные колебания уровня сахара в крови у белых крыс. Физиол. журн. СССР, 21 : 124.
- Дзиковский В. А. 1937. Колебания в содержании сахара и хлоридов в крови в течение суток. Тр. Туркм. гос. мед. инст., 1 : 135.
- Дионесов С. М. 1948. Роль гормонов в реакции желудка на болевое раздражение. М.



- Д и о п е с о в С. М. 1952. Влияние удаления слюнных желез на содержание сахара в крови у собак. Физиол. журн. СССР, 38 : 326.
- Д и о п е с о в С. М. 1958. Боль. Влияние болевых раздражений на жизнедеятельность организма. Благовещенск.
- Д о л и н А. О., Е. Т. Минкер-Богданова и Ю. А. Поворинский. 1934. Роль коры головного мозга в регуляции процессов обмена. Арх. биол. наук, 36 : 65.
- Д р я г а л и н Н. И. 1930. К вопросу о действии инсулина на животных различных типов. Русск. физиол. журн., 13 : 69.
- Е г я н В. Б. 1955. Влияние внутреннего торможения на количественные сдвиги глюкозы и восстановление глутатиона в крови при безусловном раздражителе инсулине. Автореф. дисс., Ереван.
- Е м е л ь я н о в Н. А. 1959. К вопросу о влиянии инсулиновой гипогликемии на высшую нервную деятельность грызунов. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 5, 1 : 17.
- Е р м а к о в М. В. 1935. Первона система і вуглеводний обмін у безхребетних. II. Роль первові системи в регуляції цукру гемолімфи у Crustacea. Медичн. журн., УАН, 5 : 323.
- Е р м а к о в И. В. 1937. Эволюция роли первой системы в межклеточном углеводном обмене. VI всесоюз. съезд физиол., биохим. и фармакол., Тбилиси : 524.
- Е р м а к о в И. В. 1938. Первая система и углеводный обмен у беспозвоночных. АН УССР, Киев.
- Е р м а к о в И. В. и И. Б. Медведева. 1937. Первая система і вуглеводний обмін у безхребетних. Тр. Конфер. по медичній біології, Київ : 65.
- З а й к о И. И. 1947. О всасывании сахара из кишечника по опытам на ангиостомированных собаках. Сб. тр., посвящ. Е. С. Лондону, Л. : 137.
- З а к с М. Г. и И. И. Михельсон. 1941. О выделении гонадотропных веществ передней доли гипофиза под влиянием болевого раздражения. Физиол. журн. СССР, 30 : 378.
- З а х а р о в С. В. 1951. К вопросу о механизме действия инсулина. Сообщ. 1. Влияние инсулина на уровень сахара в крови в условиях угнетения центральной нервной системы различными наркотиками. Бюлл. exper. биол. и мед., 31 : 344.
- З а х а р о в С. В. 1952. К вопросу о механизме действия инсулина. Сообщ. 2. Влияние инсулина на уровень глюкозы в крови при удалении коры обеих полушарий головного мозга. Бюлл. exper. биол. и мед., 33, 5 : 34.
- З а х а р о в С. В. 1958. О роли центральной нервной системы в возникновении и развитии гипогликемического синдрома при гиперинсулинизме. Астрахань.
- З е л и к и н И. Ю. 1947. Мозг собаки, лишенный одного полушария. Тр. Инст. мозга им. В. М. Бехтерева, 18 : 30.
- З и м н и ц к и й В. С., А. А. Вишневский и З. А. Затворницкая. 1930а. Влияние болевого раздражения на внутреннюю секрецию поджелудочной железы и сахар крови. Вет.-зоотехн. вестн., 4 : 3.
- (З и м н и ц к и й В. С., А. А. Вишневский и З. А. Затворницкая) Simnitzky W. S., A. A. Wischnewsky u. S. A. Satwornitskaya. 1930b. Der Einfluss des Schmerzreizes auf die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse und den Blutzucker. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 225 : 648.
- З и м н и ц к и й В. С., Э. Т. Клейн и А. Л. Комендантова. 1933. Зависимость высоты уровня сахара крови от внутренних факторов при болевом раздражении. Вестн. эндокринол., 4 : 115.



- Ибрагимов Ф. 1931. Влияние содержания сахара в крови на возбудимость коры головного мозга. II съезд физиологов Закавказья и Сев. Кавказа, Боржом: 53.
- Иванов И. И. 1950. Химическая динамика мышц и подвижных клеток. Медгиз, М.
- Иванов К. С. 1905. Образование сахара в изолированной печени. Дисс., СПб.
- Иванова Т. Н. 1950. К вопросу о существовании нефосфорного пути гликолиза. Тр. Лен. общ. естествоиспыт., 69 : 36.
- Изаксон Б. О. 1938. О влиянии фолликулина на углеводный обмен. Акушерство и гинекол., 10 : 5.
- Ильин В. С. 1929. Об отношении животного организма с панкреатическим диабетом к некоторым видам углеводов. Сообщ. II. Опыты с введением гексоциклофосфорнокислого натрия. Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 15 : 307.
- Ильин В. С. 1938. Опыты по изучению механизма алиментарной гипергликемии. Бюлл. exper. биол. и мед., 6 : 571.
- Ильин В. С. 1959. О значении гексокиназной реакции и механизмах ее регуляции. Сб. «Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах», Изд. АН СССР, М. : 85.
- Ильин В. С. и Г. В. Титова. 1956а. О механизме влияния инсулина на гексокиназную реакцию. Вопр. мед. химии, 2 : 203.
- Ильин В. С. и Г. В. Титова. 1956б. О зависимости тормозящих гексокиназу свойств  $\beta$ -липопротеиновой фракции плазмы от кортизона и инсулина. Вопр. мед. химии, 2 : 243.
- Ильин В. С. и Г. В. Титова. 1959. О механизме гормональной регуляции гексокиназной реакции. Тр. Совещ. по вопр. роли нейрогумор. и эндокр. факторов в деят. нервн. сист. в норме и патол., М.—Л. : 102.
- Ильин М. Д. 1917. Исследование по развитию зародыша куриного яйца. Пгр.
- Каверина Н. В. 1952. Влияние глюкозы на рефлексы с внутренних органов. Фармакол. и токсикол., 15 : 18.
- Казимирова З. Н. 1950. Обмен сахара и гликогена при экспериментальном выключении печени. Тр. Лен. общ. естествоиспыт., 69 : 72.
- Казимирова З. Н. 1952. Участие органов в создании инсулиновой гипогликемии. Учен. зап. Лен. гос. ун-ва, сер. биол. наук, 24 : 18.
- Калабухов Н. И. 1936. Спячка животных. М.
- Калашников Г. Н. и В. А. Дубова. 1939. Содержание сахара в крови осетровых рыб. Учен. зап. Моск. гос. ун-ва, 33 : 146.
- Кан К. З. 1936. Влияние хронической инсулинизации на гистоструктуру гипофиза и некоторых других эндокринных желез. Пробл. эндокринолог., 5 : 5.
- Канфор И. С. 1957. Сложнорефлекторная регуляция содержания сахара в крови в связи с приемом пищи при нарушении секреторной функции поджелудочной железы. Пробл. эндокринолог. и гормонотерап., 3. 2 : 12.
- Канфор И. С. 1959. О сложнорефлекторной регуляции углеводного обмена. Автореф. дисс., М.
- Каплан П. М. 1937. Мозжечок и углеводный обмен. Экспер. мед., 4 : 37.
- Каплан П. М. 1938а. Мозжечок и углеводный обмен. Сообщ. 2. Физиол. журн. СССР, 25 : 322.
- Каплан П. М. 1938б. Мозжечок и углеводный обмен. Бюлл. exper. биол. и мед., 5 : 216.



- Каплан П. М. 1938в. Мозжечок и эвакуаторная функция желудка. Физиол. журн. СССР, 25 : 315.
- Каплан П. М. 1943а. Мозжечок и углеводный обмен. Опыты с атропином. Бюлл. exper. биол. и мед., 15, 1—2 : 62.
- Каплан П. М. 1943б. Мозжечок и углеводный обмен. Бюлл. exper. биол. и мед., 16, 12 : 30.
- Караев А. И. 1948. Новые данные о механизме клод-бернардовского сахарного укола. I закавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., М.—Л. : 87.
- Караев А. И. и В. М. Эфендиева. 1940. Соотношение между сахаром плазмы и форменными элементами при колебании сахарного уровня крови. Бюлл. exper. биол. и мед., 9 : 179.
- Карапетян Е. А. 1949. Нарушение углеводного обмена при некоторых заболеваниях центральной нервной системы. Дисс., Л.
- (Карлик Л. Н.) Karlik L. N. 1936. Über Wechselbeziehung zwischen Hypophyse und Pankreas. Ztschr. f. ges. exp. Med., 98 : 314.
- Карлик Л. Н. 1939. Роль гипофиза в физиологии и патологии в свете эксперимента. М.—Л.
- Карлик Л. Н. и А. Я. Раппеппорт. 1936. О регуляции сахара крови у гипофизэктомированных животных. Пробл. эндокринолог., 2 : 87.
- Карташевский Г. А. и Н. В. Веселкин. 1914. О распределении гликогена в тканях куриного зародыша в ранних стадиях развития. Русск. врач, 13, 6 : 201; 7 : 238.
- Кахана М. 1953. К вопросу о влиянии слюнных желез на углеводный обмен. Физиол. журн. СССР, 39 : 403.
- Кахана М. С. и А. Е. Теленкевич. 1954. Влияние декорткации на содержание сахара в крови. Бюлл. exper. биол. и мед., 37, 4 : 23.
- Кейлина Р. Я. 1950. Влияние электрических раздражений коры головного мозга кроликов на углеводный обмен в печени. Вопр. мед. химии, 2 : 19.
- Кеппинов Л. И. 1912. О сопряженном действии экстракта придатка мозга и адреналина. Дисс., М.
- (Кеппинов Л.) Kerpinov L. 1937. Système glycogénolytique hormonal. Sur le mecanisme de l'action glycogenolytique de l'adrenaline et le rôle d l'hormone hypophysaire dans ce mecanisme. Compt. rend. Soc. biol., 126 : 1084.
- Кибаков А. В. 1949. Симпатическая нервная система и хромафинная ткань. Усп. совр. биол., 27 : 89.
- Киверни М. Д. и А. А. Киверниа. 1950. Влияние степени обеспеченности организма витамином С на адреналиновую гипергликемию. Физиол. журн. СССР, 36 : 624.
- Кнорре А. Г. 1949. Эмбриональное развитие вегетативной нервной системы позвоночных. Усп. совр. биол., 27 : 37.
- Ковальский В. В. и И. А. Плетнева. 1947. Суточный ритм в углеводной функции печени. Докл. АН СССР, нов. сер., 57 : 165.
- Ковальский В. В. и И. А. Плетнева. 1948. Биологические ритмы и суточный периодизм углеводной функции печени. Тр. Инст. акушерства и гинекол. АМН СССР, М., 1 : 88.
- Коган-Ясный В. М. 1945. Диабет. Гос. изд. УССР, Киев—Харьков.
- Колотилова А. И. 1950. Начальные ступени распада углеводов в эритроцитах. Тр. Лен. общ. естествоиспыт., 69 : 98.
- Колотилова А. И. 1952. Ферментативные системы углеводного обмена эритроцитов консервированной крови человека. Учен. зап. Лен. гос. унив., сер. биол., 138 : 109.



- Колотилова А. И. и В. А. Энгельгардт. 1937. Проницаемость, гликолиз и распределение сахара в эритроцитах. Биохимия, 2 : 387.
- Комарова Т. Ф. 1953. Процессы дыхания и гликолиза в мозгу куриных эмбрионов в зависимости от условий среды. Автореф. дисс., Л.
- Комиссаренко В. П. 1943. О патогенезе «инсулинового шока». Изд. АН УССР.
- Комиссаренко В. П. 1949. Гипоксия мозга при инсулиновой интоксикации. Сб. «Гипоксия», Тр. Конфер. по пробл. кислородн. недостаточн. организма, Киев : 113.
- Косяков К. С. 1949. О колебаниях некоторых биохимических показателей. Тр. Военно-мед. акад., 43 : 94.
- Косяков К. С. 1952. Материалы к условнорефлекторному влиянию на уровень сахара в крови человека. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 5 : 709.
- (Кочнева Н. П.) Kotschneff N. P. 1928. Zuckerbildung und Zuckerverteilung unter den Organen im nüchternen Zustande des Tieres und während der Verdauung nach Versuchen an angiotomierten Hunden. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 218 : 661.
- (Кочнева Н. П.) Kotschneff N. P. 1934. Die Dynamik des Glykogenstoffwechsels nach Angiotomie-Versuchen. Ztschr. f. ges. exp. Med., 94 : 417.
- Коштоянц Х. С. 1950. Основы сравнительной физиологии. Изд. АН СССР, Л.
- (Кравков Н. П.) Krawkow N. P. 1897. Über die Kohlenhydratgruppe im Eiweissmolekül. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 65 : 281.
- (Краснянский Л. М.) Krasnjansky L. M. 1929. Die Tageschwankungen des Blutzuckergehaltes beim Menschen. Biochem. Ztschr., 205 : 180.
- (Краснянский Л. и В. Дзиковский). Krasnjansky L. u. V. Dsikowsky. 1931. Periodische Schwankungen des Blutzuckergehaltes bei Hähnen im Laufe von 24 Stunden. Biochem. Ztschr., 237 : 282.
- Крепс Е. М. 1945. Сравнительная физиология. Сб. «Усп. биол. наук в СССР за 25 лет», М.—Л. : 65.
- Крестовников А. И. 1928. О влиянии удаления части мозжечка на некоторые свойства поперечнополосатой мускулатуры. Русск. физиол. журн., 11 : 43.
- (Кузнецов А. И.) Kusnetzow A. I. 1925. Über die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Ztschr. f. ges. exp. Med., 45 : 114.
- Ландау Е. Г. 1907. Материалы для микроскопической анатомии, физиологии и патологии надпочечников; экспериментальное исследование. Дисс., Юрьев.
- Лауэр Н. В. 1948. Исследование гликогена печени и сахара крови у новорожденных при гипоксии. Медичн. журн. УАН, 18, 1 : 90.
- Лачева Е. И. 1938. Кривая сахара крови при различных способах нарушения кровообращения в печени. Тр. Куйбышевск. мед. инст. и Научно-исслед. инст. Облздрава, 6 : 3.
- Левин Ф. Б. и М. Б. Мамедова. 1951. О роли коркового механизма в регуляции сахара крови после введения инсулина у язвенных больных. Клинич. мед., 29, 12 : 54.
- Лейбович-Лившина В. А. 1928. Некоторые данные о количестве сахара крови в норме и патологии. Омск. мед. журн., 2 : 5.



- Лейбсон Л. Г. 1924. К вопросу о непосредственной зависимости деятельности почек от одноименного надпочечника. Русск. физиол. журн., 7 : 153.
- Лейбсон Л. Г. 1926. Об условнорефлекторной анурии. Тр. II все-союзн. съезда физиол., Л. : 99.
- Лейбсон Л. Г. 1936. Л. А. Орбели и пути его научного творчества. Вестн. знания, 3 : 179.
- Лейбсон Л. Г. 1946. Фредерик Бантинг и открытие инсулина. Природа, 11 : 81.
- Лейбсон Л. Г. 1949. Нервная и гуморальная регуляция содержания сахара в крови в процессе онтогенеза. Сообщ. III. Влияние эфедрина на содержание сахара в крови куриных эмбрионов. Физиол. журн. СССР, 35 : 114.
- Лейбсон Л. Г. 1950а. Содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов в различные дни инкубации. Физиол. журн. СССР, 36 : 191.
- Лейбсон Л. Г. 1950б. Нервная и гуморальная регуляция содержания сахара в крови в процессе онтогенеза. Сообщ. IV. Дальнейшие данные о влиянии эфедрина на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. Физиол. журн. СССР, 36 : 696.
- Лейбсон Л. Г. 1951. Влияние инсулина на содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов. Физиол. журн. СССР, 37 : 343.
- Лейбсон Л. Г. 1952. Влияние эфедрина на содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов. Физиол. журн. СССР, 38 : 100.
- Лейбсон Л. Г. 1953. Чувствительность к инсулину в зависимости от типа высшей нервной деятельности. Совещ. по пробл. кортик. регул. желез внутренней секреции, Л. : 41.
- Лейбсон Л. Г. 1954а. Гликемическая реакция на введение инсулина у собак различного типа высшей нервной деятельности. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 4 : 526.
- Лейбсон Л. Г. 1954б. О регуляции содержания сахара в крови во взрослом и развивающемся организме. Автореф. дисс., Изд. АН СССР. М.—Л.
- Лейбсон Л. Г. 1956. Изменение чувствительности к инсулину при повторном введении его собакам различного типа высшей нервной деятельности. Тр. Инст. физиол. им. И. П. Павлова, 5 : 248.
- Лейбсон Л. Г. 1957. «Сахарный укол» Клода Бернара. Труды Инст. истории естествозн. и техн. АН СССР, 14 : 227.
- Лейбсон Л. Г. 1958а. Эндокринные и нервные факторы в регуляции гликемии в эмбриональном периоде развития. Пробл. эволюции физиолог. функций (Сб., посвящ. 75-летию акад. Л. А. Орбели), М.—Л. : 38.
- Лейбсон Л. Г. 1958б. Гормональная регуляция гликогенной функции печени в свете данных эмбриофизиологии. В кн.: Современные проблемы учения о сахарном диабете и о половых гормонах. Харьков : 37.
- Лейбсон Л. Г. 1960а. Влияние адреналина на содержание гликогена в печени куриных эмбрионов. Матер. по эвол. физиол., 4 : 185.
- Лейбсон Л. Г. 1960б. Влияние гормонов на углеводный обмен и инкреторная функция поджелудочной железы в эмбриональном периоде развития. Третье всесоюзн. совещ. эмбриол., Изд. Моск. ун-в. : 94.
- Лейбсон Л. Г. 1960в. Об инсулине в крови куриного зародыша. Вопр. физиол. и патол. эндокр. сист., Тез. докл., Харьков : 72.
- Лейбсон Л. Г. 1960г. Содержание сахара в крови и гликогена в печени у куриных эмбрионов, выращиваемых в условиях гипоксии. Матер. по эвол. физиол., 4 : 192.
- Лейбсон Л. Г. 1961. Некоторые вопросы эмбриофизиологии эндокринных желез. Третье научн. совещ. по эволюц. физиол., посвящ. памяти акад. Л. А. Орбели, Л. : 119.



- Лейбсон Л. Г., Я. А. Вилинников и З. П. Желудкова. 1961. Гликоген кортиева органа в условиях относительного покоя и действия звука. Биохимия, 26 : 70.
- Лейбсон Л. Г. и З. П. Желудкова. 1960. Влияние кортизона на гликогенную и желчеотделительную функции печени у куриных эмбрионов. Сб. «Эволюция физиологических функций», Матер. II научн. совещ. посвящ. памяти акад. Л. А. Орбели, М.—Л. : 180.
- Лейбсон Л. Г., З. П. Желудкова, Э. М. Плисецкая и Е. М. Стабровский. 1961. Изменение содержания гликогена в печени и в мышцах куриных эмбрионов под влиянием введенного в кровь инсулина. Физиол. журн. СССР, 47 : 900.
- Лейбсон Л. Г., З. П. Желудкова и Л. И. Чилингарян. 1961. О секрети инсулина поджелудочной железой куриного зародыша. Бюлл. экспер. биол. и мед., 52, 7 : 24.
- Лейбсон Л. Г. и Т. Ф. Комарова. 1953. Гликемическая реакция на нагрузку сахаром у собак различного типа высшей нервной деятельности. Тр. Инст. физиол. им. И. П. Павлова, 2 : 212.
- Лейбсон Л. Г. и Т. Ф. Комарова. 1956. Особенности гликемической реакции на нагрузку сахаром у собак различного типа нервной системы в условиях влияния хлоралгидрата и кофеина. Тр. Инст. физиол. им. И. П. Павлова, 5 : 239.
- Лейбсон Л. Г. и Р. С. Лейбсон. 1938. Влияние диатермии области поджелудочной железы на регуляцию углеводного обмена. Сообщ. II. Дальнейшие наблюдения над применением диатермии в условиях алиментарной гипергликемии. Физиол. журн. СССР, 25 : 524.
- Лейбсон Л. Г. и Р. С. Лейбсон. 1940. Регуляция содержания сахара в крови в зависимости от полового цикла. Физиол. журн. СССР, 28 : 619.
- Лейбсон Л. Г. и Р. С. Лейбсон. 1943а. Первичная и гуморальная регуляция содержания сахара в крови в процессе онтогенеза. Сообщ. 1. О содержании сахара в крови у куриных эмбрионов и цыплят раннего возраста. Изв. АН СССР, отд. биол. наук, 2 : 93.
- Лейбсон Л. Г. и Р. С. Лейбсон. 1943б. Первичная и гуморальная регуляция содержания сахара в крови в процессе онтогенеза. Сообщ. 2. Влияние введения инсулина, адреналина и глюкозы на содержание сахара в крови у куриных эмбрионов. Изв. АН СССР, отд. биол. наук, 3 : 176.
- Лейбсон Л. Г. и Р. С. Лейбсон. 1957. Регуляция содержания сахара в крови при поражениях головного мозга у человека. Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 57 : 615.
- Лейбсон Л. Г. и Э. М. Плисецкая. 1960. К технике внутрисосудистого введения веществ куриным эмбрионам. Физиол. журн. СССР, 46 : 1163.
- Лейбсон Р. С. 1960. Гипертрофия надпочечников у цыплят как результат введения инсулина в эмбриональном периоде развития. Матер. по эволюц. физиол., 4 : 201.
- Лейтес С. М. 1937. Некоторые узловые вопросы физиологии жирового обмена. В кн.: Физиология и патофизиология жирового обмена. Под ред. С. М. Лейтеса, Медгиз, М. : 5.
- Лейтес С. М. (ред.). 1940. Регуляция жира-углеводного обмена. Харьков.
- Лейтес С. М. 1952. Обмен веществ в жировой ткани и его регуляция. Усп. совр. биол., 34 : 8.
- Лейтес С. М., Л. М. Гольбер и А. И. Одинцов. 1940. Об активных веществах печени, влияющих на жира-углеводный обмен. Сообщ. 2.



- Влияние активных веществ печени на жир и гликоген печени у крыс. Физиол. журн. СССР, 29 : 455.
- Лейтес С. М., А. И. Одинцов и Л. М. Гольбер. 1940. Об активных веществах печени, влияющих на жирно-углеводный обмен. Сообщ. 1. Влияние активных веществ печени на кетонемия, липемию, гликемию у кроликов. Физиол. журн. СССР, 29 : 447.
- Лейтес С. М. и Г. Т. Павлов. 1951. Нервная рецепция сонной артерии в механизме действия инсулина. Бюлл. exper. биол. и мед., 32, 5 : 376.
- Лейтес С. М., Г. Т. Павлов и Т. С. Якушева. 1953. О роли нервной рецепции воротной вены в механизме сахаропонижающего действия инсулина. Бюлл. exper. биол. и мед., 36, 3 : 9.
- Лейтес С. М. и Н. П. Смирнов. 1958. К механизму гипогликемического действия антидиабетических сульфаниламидных препаратов. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 4, 4 : 3.
- Лейтес С. М. и Н. П. Смирнов. 1959. Роль инсулиназы печени в механизме действия сульфонамидных антидиабетических препаратов. IX съезд Всесоюз. общ. физиол., биохим. и фармакол., Москва — Минск, 2 : 159.
- Лейтес С. М. и Т. С. Якушева. 1948. Действие инсулина на липиды и гликоген печени. Бюлл. exper. биол. и мед., 26, 5 : 392.
- Лерман И. А. 1938. О действии наркотических снотворных на сахар крови. Сообщ. 1. Влияние веронала, хлороформа и эфира на сахар крови у собак. Сб. научн. тр. Башкирск. мед. инст., 1 : 182.
- Лерман И. А. 1940. О действии снотворных и наркотических веществ на сахар крови. Сообщ. 4. Влияние хлороформа, эфира, мепидала и хлоралгидрата на отдачу сахара изолированной печенью. Сб. научн. тр. Башкирск. мед. инст., 3 : 152.
- Лерман И. А. 1942. К вопросу о влиянии на углеводный обмен ядов, действующих на центральную и вегетативную нервную систему (влияние ствольных и кортикальных снотворных на сахар крови). Фармакол. и токсикол., 5, 5 : 3.
- Лешкевич Л. Г. 1956. Изменения содержания гликогена в мышцах, сердце, печени и головном мозгу и уровня сахара и молочной кислоты в крови при длительной мышечной деятельности. Автореф. дисс., ЛГУ.
- Лешкевич Л. Г., Н. К. Попова, Н. Н. Яковлев и Л. И. Ямпольская. 1952. Предстартовые изменения содержания сахара, молочной кислоты и липидного фосфора в крови у спортсменов. Укр. биохим. журн., 24 : 464.
- Лившиц А. И. 1948. Сахар крови и расход углеводов при длительных спортивных упражнениях. Бюлл. exper. биол. и мед., 25, 6 : 431.
- Лившиц А. И. 1949. Сахар крови и расход углеводов при длительных спортивных упражнениях. В кн.: Исследования по физиологии выносливости. М.—Л. : 74.
- Личко А. Е. 1957. К клинико-физиологической характеристике коматозных состояний, вызванных введением инсулина. Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 57 : 1509.
- Личко А. Е. 1959. Об условнорефлекторной гипогликемии у человека. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 9 : 823.
- Логинов А. А. 1951. К механизму влияния мозжечка на углеводный обмен. Автореф. дисс., Баку.
- (Лондон Е. С.) London E. S. 1935a. Angiostomie und Organstoffwechsel. Moskau.
- Лондон Е. С. 1935b. Обмен углеводов и газов в органах. Юбил. сб. 50-лет. Лен. инст. усоверш. врачей, Л. : 739.



- Лондон Е. С. и Н. Н. Кочнева. 1938. Механизм алиментарной гипергликемии. Сообщ. 1. Роль резорбции из кишечника и инкреции поджелудочной железы. Сов. мед., 2 : 5.
- (Лондон Е. С. и В. В. Половцова) London E. S. u. V. Polowzowa. 1908. Zum Chemismus der Verdauung in tierischen Körper. 22. Mitt. Verdauung und Resorption den Kohlenhydrate im Magen darmkanal des Hundes. Ztschr. f. physiol. Chem., 56 : 512.
- Лукомская И. С. и В. К. Городецкй. 1960. Применение микроцида (глюкозооксидазы) для специфического количественного определения глюкозы в крови. Вопр. мед. химии, 6. : 641.
- Лукомская И. С. и В. К. Городецкй. 1961. Применение микроцида (глюкозооксидазы) для определения глюкозы крови в норме и при диабете. Биохимия, 26 : 477.
- Масевская И. Н. 1959. Влияние адреналина и глюкозы на углеводный обмен в головном мозгу. В кн.: Нейро-гуморальные и эндокринные факторы в деятельности нервной системы. Изд. АН СССР, М.—Л. : 77.
- Масевский В. Э. 1939. К вопросу об отношении мозжечка к углеводному обмену. VI совещ. по физиол. пробл., Тез. докл., М.—Л. : 36.
- Масевский В. Э. 1940. К вопросу об отношении мозжечка к углеводному обмену. Реф. учр. Отдел. биол. наук АН СССР : 326.
- (Мазинг Э. Э.) Masing E. 1912. Über die Zuckermobilisierung in der überlebenden Leber. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 69 : 431.
- Мазинг Э. Э. 1914. О действии адреналина на переживающую печень. Русск. врач, 12 : 403.
- Маймаи Р. М. 1932. О центрах гипофиза. Сб. «Нервная система и внутренняя секреция», Тр. Инст. мозга им. В. М. Бехтерева, Л. : 27.
- Макарова Е. П. 1935. О влиянии сахара крови на мышечные сокращения лягушки. Азерб. мед. журн., 2—3 : 34.
- Макарченко А. Ф. 1940. Влияние раздражения двигательной зоны коры головного мозга на содержание сахара в крови, оттекающей от мышцы. Врачебн. дело, 7—8 : 553.
- Малева И. Я. 1951. Условнорефлекторная гипогликемия и ее клиническое значение. Клинич. мед., 29, 9 : 41.
- Манухип Б. П. и Г. А. Бузников. 1959. Количественное изучение адреналина и норадреналина в надпочечниках куриного эмбриона. ДАН СССР, 127 : 934.
- Медведева Нат. Б. 1935. До філогенії взаємодіюшеній між нервовою системою і вуглеводним обміном у нижих тварин. Медичн. журн. УАН, 5 : 173.
- Медведева Нат. Б. 1938. Материалы об эволюции гуморальной регуляции функций. АН УССР, Киев.
- Медведева Нина Б. 1936а. Влияние денервации печени на регуляцию гликемии и на гликогенообразование. Бюлл. exper. биол. и мед., 1, 3 : 242.
- Медведева Нина Б. 1936б. О кортикалине, гормоне коры надпочечника. Бюлл. exper. биол. и мед., 1, 3 : 282.
- Медведева Нина Б. 1943. Кортикалин. Уфа.
- Медведева Нина Б. 1946. Экспериментальная эндокринология. Харьков.
- (Медведева Нина) Medwedewa Nina. 1948. Hormone of rest. Acta Med. Scand., 130 : 97.
- Мержинский М. Ф. 1956. Клиническая биохимия. (Нормальные процессы углеводного обмена). Гос. изд. БССР, Минск.
- Меркулова О. С. 1950. Значение уровня сахара крови при интродуктивных влияниях на скелетную мускулатуру (предварительное сообщение). Бюлл. exper. биол. и мед., 29 : 116



- Минаев П. Ф. 1949. Влияние аденозинтрифосфата, введенного в мозговые желудочки, на истощенные нервные центры. Укр. биохим. журн., 21:368.
- Минаев П. Ф. и Т. П. Курохтина. 1949. Изменение содержания фосфокреатина и аденозинтрифосфата в коре больших полушарий после судорожных приступов, вызванных электрическим током. Укр. биохим. журн., 21 : 359.
- Минкер-Богданова Е. Т. 1934. К вопросу о гипогликемических состояниях. Арх. биол. наук, 36 : 79.
- Мних А. 1900. О судьбе некоторых гексоз в организме животных и об отношении их к образованию гликогена. Автореф. дисс., СПб.
- Миртовский Н. В. 1926. Материалы к учению о вегетативной нервной системе. Учен. зап. Саратовск. унив., 5 : 155.
- Митюшов М. И. 1950а. Возбудимость периферических аппаратов вегетативных нервов сердца и уровень сахара крови. Автореф. дисс., Л.
- Митюшов М. И. 1950б. О влиянии глюкозы на возбудимость вегетативных нервных волокон сердца: Сообщ. 1. Бюлл. exper. биол. и мед., 30, 1 : 35.
- Митюшов М. И. 1952а. О влиянии глюкозы на возбудимость вегетативных нервов сердца. Сообщ. 2. Изменение возбудимости вегетативных нервов сердца теплокровных животных в зависимости от уровня сахара в крови. Бюлл. exper. биол. и мед., 33, 4 : 48.
- Митюшов М. И. 1952б. О влиянии глюкозы на возбудимость вегетативных нервов сердца. Сообщ. 3. Физиологический анализ действия глюкозы на возбудимость вегетативных нервов сердца. Бюлл. exper. биол. и мед., 33, 6 : 3.
- Митюшов М. И. 1954а. К вопросу о корковой регуляции внутренней секреции поджелудочной железы. Тр. Инст. физиол. им. И. П. Павлова, 3 : 576.
- Митюшов М. И. 1954б. Условнорефлекторная секреция инсулина. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 4 : 206.
- Митюшов М. И. 1955. К вопросу о высшей нервной деятельности собак при экспериментальном сахарном диабете. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1, 1 : 84.
- Митюшов М. И. 1958. Условнорефлекторная деятельность собак с экспериментальным сахарным диабетом и уровень гликемии. В кн.: Современные проблемы учения о сахарном диабете и о половых гормонах. Харьков : 53.
- Михельсон Н. И. 1930. К вопросу о механизме эмоциональной анурии. Мед.-биол. журн., 1—2 : 74.
- Михельсон Н. И. 1935. О механизме рефлекторной анурии. XV Межд. физиол. конгр., Тез. сообщ., М.—Л. : 288.
- Михельсон Н. И. 1937. О механизме рефлекторной анурии. Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 21 : 185.
- Михильов А. Л. 1949. До питання про порушення вуглеводного і білкового обміну при захворюваннях печінки. Медичн. журн. УАН, 19 : 15.
- Мицкевич М. С. 1957. Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих. М.
- Мишнаевский М. И. и А. С. Воронцов. 1931. Дальнейшие наблюдения над содержанием сахара в крови при голодании (о первичных подъемах сахара в крови при голоде). Мед. мысль, 6 : 50.
- Мугалинская З. А. 1939. Значение углеводов для возбудимости нерва и мышцы. VIII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Баку : 26.
- Мустафаев М. К. 1937. Значение сахара крови для периферического торможения сердца. VII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Ростов н/Д. : 178.



- Нейман И. М. 1929. Связанный сахар крови при различных нарушениях углеводного обмена. Мед.-биол. журн., 3 : 188.
- Нейфах С. А. и М. П. Мельникова. 1958. О ферментативных звеньях, определяющих максимальную скорость гликолиза в мышце. Биохимия, 23 : 440.
- Нейфах С. А. и М. П. Мельникова. 1959. О ферментах, определяющих максимальную скорость гликолиза. В кн.: Углеводы и углеводный обмен в животном и растительном организмах. Изд. АН СССР : 78.
- Николаев М. П. 1929. О действии питуитрина и инсулина на секрецию и сосуды изолированного надпочечника. Русск. физиол. журн., 12 : 617.
- Николаев Н. М. 1938. О типах гликемических кривых и о закономерностях их структуры. Педиатрия, 12 : 10.
- Никуллин К. Г. 1951. Клиническое значение условнорефлекторных реакций. Клинич. мед., 29, 9 : 39.
- Нормарк П. Р., С. Г. Генес, Н. П. Бережанова, Д. С. Блудова, Л. И. Дмитриевская, Р. Я. Марчук и Б. С. Росткина. 1949. О происхождении нарушений процессов фосфорилирования у эпинефректомированных животных. Учен. зап. Укр. инст. exper. эндокринол., 14 : 242.
- Образцов Г. Д., Е. Т. Минкер-Богданова и М. Н. Каллиникова. 1932. Материалы к физиологии межуточного обмена при сахарном уколе Клода Бернара. Сообщ. 5. Остаточный азот и некоторые другие исследования крови. Опыт общей оценки полученных данных. Физиол. журн. СССР, 15 : 212.
- Огородний Ю. М. 1939. Состояние окислительной системы крови куриных эмбрионов в различных условиях развития. В кн.: Материалы к изучению патологии эмбрионального развития птиц. Под ред. Е. Е. Пениошкевича, сб. 2, М.—Л. : 56.
- Оджахверди-заде С. Р. 1937. Способность мышц к использованию различных форм углеводов. VII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Ростов н/Д. : 173.
- Оджахверди-заде С. Р. 1939. Значение углеводов для работы надпочечных желез. VIII кавказск. съезд физиол., биохим. и фармакол., Баку : 27.
- (Оппель В. В.) Oppel W. W. 1929a. Zur Charakteristik der alimentärer glykämischen Kurve. V Mitt. Über Fructosemie. Biochem. Ztschr. 205 : 47.
- Оппель В. В. 1929б. Об эмоциональной гипергликемии у кроликов. Русск. физиол. журн., 12 : 491.
- Оппель В. В. и П. С. Федоров. 1930. К характеристике алиментарной гликемической кривой. Кривая после введения сахара дуоденальным зондом. Вестн. хирург. и пограничн. обл., 19 : 192.
- Орбели Л. А. 1933а. Об эволюционном принципе в физиологии. Природа, 3—4 : 77.
- Орбели Л. А. 1933б. Об эффектах ноцицептивных раздражений. Физиол. журн. СССР, 16 : 721.
- Орбели Л. А. 1935. О функциях мозжечка. Физиол. журн. СССР, 19 : 255.
- Орбели Л. А. 1938. Лекции по физиологии нервной системы. М.—Л.
- Орбели Л. А. 1942. Эволюционный принцип в применении к физиологии центральной нервной системы. Усп. совр. биол., 15 : 257.
- Орбели Л. А. 1959. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Сб. «Эволюция функций нервной системы», Медгиз, Л. : 3.



- Орбели Л. А. и А. В. Тонких. 1928. Роль симпатической нервной системы в повышении температуры при тепловом уколе. Тр. III всесоюзн. съезда физпол., биохим. и фармакол., Л : 243.
- Павлов В. А. 1936. Исследования по физиологии крови рыб. II. О содержании сахара в крови пресноводных рыб. Тр. Бородинск. биол. станд. в Карелии, 9 : 29.
- Павлов В. А. 1939. Материалы по физиологии крови промысловых рыб. Сравнительная физиологическая характеристика крови (гемоглобин, сахар) рыб оз. Ильмень и Ладожского озера. Изв. Всесоюзн. научно-исслед. инст. озерн. и речн. рыбн. хоз., 21 : 120.
- Павлов И. П. 1893. Некоторые видоизменения операции экковского свища между воротной и нижней поллой венами. Арх. биол. наук, 2 : 581 (Полн. собр. тр., V, 1949 : 34).
- Павлов И. П. 1910—1911. О пищевом центре. Тр. Общ. русских врачей в СПб. (Полн. собр. тр., III, 1949 : 120).
- Павлов И. П. 1912—1913. Лекции по физиологии. Изд. АН СССР, М.—Л., 1952.
- Павлов И. П. 1916. Анализ некоторых сложных рефлексов собаки. Относительная сила центров и их заряджение. Сб., посвящ. К. А. Тимирязеву (Полн. собр. тр., III, 1949 : 248).
- Павлов И. П. 1935а. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Л. (Полн. собр. тр., IV, 1947).
- Павлов И. П. 1935б. Проблема сна. Исправлен. стеногр. докл. на Конфер. психиатр., невропатол. и психоневрол. в Ленинграде (Полн. собр. тр., I, 1940 : 409).
- Палладин А. В. 1946. Учебник биологической химии. Медгиз, М.
- Палладин А. В. 1947. Новые данные по биохимии головного мозга. Укр. биохим. журн., 19 : 302.
- Палладин А. В. 1949а. Начальные этапы и ферменты углеводного обмена головного мозга. Сессия АН УССР, посвящ. 100-летию со дня рожд. И. П. Павлова, Киев : 61.
- Палладин А. В. 1949б. Синтез и распад полисахаридов в головном мозгу. Физиол. журн. СССР, 35 : 596.
- Палладин А. В. и Б. И. Хайкина. 1947. Гексокиназа в головном мозгу животных разного возраста. Укр. биохим. журн., 19 : 177.
- Палладин А. В. и Б. И. Хайкина. 1950. Гликоген в головном мозгу животных. Укр. биохим. журн., 22 : 468.
- Панисяк В. И. 1948. Обмен веществ как единый процесс. Тр. Смоленск. гос. мед. инст., 2 : 27.
- Панисяк В. И. и П. Р. Гиршберг. 1950. К вопросу о содержании в крови фруктозы. Тр. Смоленск. гос. мед. инст., 3 : 34.
- Перельман Л. Р. 1927. К вопросу о вегетативных центрах мозжечка. Мед.-биол. журн., 1 : 37.
- Перелыгина А. А. 1959. Применение сульфонамидов в клинике сахарного диабета. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 5, 4 : 85.
- Петров И. Р. 1949. Кислородное голодание головного мозга. Л.
- Петрова А. И. 1946. Амилаза мышц. Биохимия, 11 : 119.
- Петрова А. И. 1947. О гидролитическом расщеплении углеводов в мышцах. Биохимия, 3 : 209.
- Петрова А. И. 1948. Об энзиматическом распаде и синтезе гликогена в мышцах. Биохимия, 13 : 244.
- Петрова А. И. и М. Б. Лебедева. 1950. Изучение процессов амилолиза и фосфоамилолиза гликогена в мышцах. Биохимия, 15 : 277.
- Петрова А. И. и Е. Л. Розенфельд. 1950. Изучение действия высокоочищенной фосфоамилазы мышц. Биохимия, 15 : 309.
- 22 Л. Г. Лейбсон



- Петрова М. К. и В. В. Савич. 1922. О гликозурии экковских собак. Русск. физиол. журн., 5 : 137.
- Петропавловская А. А. 1953. Рефлекторная гипергликемия. Сб. «Фармакология новых лекарств. средств», Л.—М. : 138.
- Пиккат А. К. 1927. К вопросу о влиянии гипофиза на углеводный обмен. Мед.-биол. журн., 4 : 40.
- Пинес Л. Я. 1932. Общие данные наших исследований об иннервации желез внутренней секреции. Сб. «Нервная система и внутренняя секреция» (Тр. Сектора морфологии Инст. мозга им. В. М. Бехтерева) : 6.
- Плавинская Н. Я. 1938. Колебания сахара в крови при изменениях в печени. Тр. Куйбышевск. мед. инст. и научно-исслед. инст. Обл. здрава, 6 : 18.
- Платонов К. И. 1957. Слово как физиологический фактор. М.
- Поворинский Ю. А. 1939. Об условных гипогликемических реакциях в процессе применения инсулино-шоковой терапии при шизофрении. Сб.: «Лечение шизофрении», Харьков : 424.
- (Поворинский Ю. А. и В. Н. Финне) P o v o r i n s k i j J. A. u. W. N. F i n n e. 1930. Der Wechsel des Zuckergehaltes des Blutes unter dem Einfluss einer hypnotisch suggerierten Vorstellung. Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiatr., 129 : 135.
- Попельский Л. Б. 1897. О судьбе виноградного сахара у собак с экковским свищом. Больничн. газета С. П. Боткина : 1787.
- Попов М. З. 1941. Типы гликемических кривых и их клинко-патогенетическое значение при глаукоме. Вестн. офтальмол., 18 : 161.
- Попов И. Ф. 1934. Состояние вегетативных функций при разобщении центральных и периферических нервных образований. Физиол. журн. СССР, 17 : 620.
- Поспелов С. А. 1939. Клиническая картина гипогликемии. Терап. арх., 17 : 105.
- Поспелов С. А. 1940. Патогенез гипогликемического синдрома. Тр. 1-го Моск. мед. инст., Фак. тер. клин., : 167.
- Преображенский А. И. и Е. А. Васюкова. 1935. О различных типах сахарных кривых при эндокринных заболеваниях и их значение. Вестн. эндокринол., 5 : 589.
- Приходькова Е. К. и Н. М. Долгинцева. 1946. Влияние инсулина на натуральные условные и безусловные рефлексы. Тр. Укр. психоневрол. инст., 17 : 87.
- Прохорова М. И. 1954. Обмен гликогена в головном мозгу. В кн.: Биохимия нервной системы. Изд. АН УССР, Киев : 87.
- Прохорова М. И., Н. И. Бродская, О. Д. Быков, З. Н. Казимирова и Г. П. Соколова. 1955. Влияние функционального состояния на скорость обновления глюкозы и гликогена в головном мозгу. VIII всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол., Киев : 493.
- Прохорова М. И., З. Н. Казимирова и Э. Ф. Иваненко. 1937. Основные этапы углеводного обмена в животном организме по опытам на ангиостомических собаках. VI всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол., Тбилиси : 591.
- Пучков Н. В. 1954. Физиология рыб. М., 1954.
- Родкина Б. С. 1956. Влияние недостатка или избытка гормона щитовидной железы на характер инсулиновой гипогликемии. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 2, 4 : 101.
- Розенталь И. С. 1948. Материалы к проблеме соотношения функций и структуры коры, полученные на собаке после удаления правого полушария большого мозга. Тр. Физиол. лабор. им. И. П. Павлова, 14 : 118.



- Розенфельд Е. Л. 1947. О соединении гликогена с белками. Докл. АН СССР, 57 : 927.
- Розенфельд Е. Л. 1948. К вопросу о существовании различных гликогенов и их соединений с белками. Биохимия, 13 : 306.
- Розенфельд Е. Л. 1950. О расщеплении различных гликогенов ферментами в присутствии белков. Биохимия, 15 : 272.
- Розенфельд Е. Л. 1951. О существовании различных гликогенов и их соединений с белками. Автореф. дисс., М.
- Розенфельд Е. Л. 1961. Современное состояние вопроса о путях энзиматического расщепления гликогена. Тезисы докл. по проблеме «Химия и обмен углеводов», Изд. АН СССР, М. : 13.
- Розенфельд Е. Л. и Х. М. Равинович. 1948. О спектрах поглощения соединений гликогена с белками. Докл. АН СССР, 59 : 45.
- Розовская Э. И. 1944. К механизму особенностей течения алиментарной и парэнтеральной гликемии в раннем возрасте. Бюлл. exper. биол. и мед., 18, 3 : 43.
- Розовская Э. И. 1947. Влияние питания с превалированием углеводов на гликорегуляцию у детей младшего возраста. Сообщ. 1. Влияние питания с превалированием углеводов на характер гликемической реакции в ответ на введение инсулина и адреналина. Бюлл. exper. биол. и мед., 24, 6 : 477.
- Ростовцев П. Ю. 1937. Углеводы и функции организма. VI всесоюз. съезд физиол., биохим. и фармакол., Тбилиси : 775.
- Русецкий И. И. 1936. Вегетативные центры гипоталамической области большого мозга. Казань.
- Русецкий И. И. 1956. Нарушения функций желез внутренней секреции (клинические наблюдения). Казань.
- Русишвили Г. Г. и Ц. Л. Янковская. 1946. К вопросу о влиянии поврежденной гипоталамической области на углеводный обмен. Физиол. журн. СССР, 32 : 223.
- Савченко В. А. 1946. К механизму действия инсулина и адреналина. Л.
- Свешникова Н. А. 1957. Об участии адреналина в изменении содержания сахара в крови, вызванном введением фенамина. Бюлл. exper. биол. и мед., 44, 7 : 54.
- Свешникова Н. А. 1958. Участие центральной нервной системы и адреналина в происхождении колебаний содержания сахара в крови. Сб. «Внутренняя медицина и нейро-эндокринная система», ВМА, Л. : 477.
- Седина Н. С. 1949а. К механизму алиментарной гипергликемии. Сообщ. 1. Условнорефлекторная гипергликемия. Сб. «Механизмы патологических реакций», 11—15, Л. : 267.
- Седина Н. С. 1949б. К механизму алиментарной гипергликемии. Сообщ. 2. Значение рецепторного поля. Сб. «Механизмы патологических реакций», 11—15, Л. : 289.
- Седина Н. С. 1950. Еще раз о механизме действия инсулина. Сб. «Механизмы патологических реакций», 16—20, Л. : 365.
- Сила В. И. 1938. Действие адреналина и инсулина на сахар крови при повышении обмена веществ, гипертермии, гипо- и гиперфункции щитовидной железы. Физиол. журн. СССР, 25 : 540.
- Соболев Л. В. 1900. О строении поджелудочной железы при некоторых патологических условиях (предварительное сообщение). Ежедельник практич. мед., 7 : 105.
- (Соболев Л. В.) Sobolew L. W. 1902. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., 168 : 91.



- Соколов Б. М. 1939. Связь периферической симпатической системы с центральной нервной системой через гипофиз. Невропатол. и психиатрия, 8, 12 : 30.
- Соколова И. М. 1958. Роль возрастного фактора в патогенезе экспериментального (аллоксанового) диабета. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 4, 4 : 77.
- Сперайская Е. И. 1959а. К физиологии секреции инсулина. IX съезд Всесоюз. общ. физиол., биохим. и фармакол., Москва—Минск, 2 : 219.
- Сперанская Е. И. 1959б. К вопросу о механизмах, участвующих в рефлекторной регуляции уровня сахара периферической крови. В кн.: Нейро-гуморальные и эндокринные факторы в деятельности нервной системы. Изд. АН СССР. М.—Л. : 137.
- Сперанский С. И. 1938. Гликемические кривые при нагрузке глюкозой внутрь и под кожу. Клинич. мед., 16, 12 : 1662.
- Степаненко Б. И. 1945. «Активные формы» простых сахаров и их отношение к обмену углеводов. М.—Л.
- Степаненко Б. И. 1957. Некоторые итоги изучения химического строения гликогенов. Изв. АН СССР, сер. биол., 6 : 706.
- Степаненко Б. И. и Е. М. Афанасьева. 1949. О взаимодействии с йодом гликогенов и апогликогенов. Биохимия, 14 : 317.
- Строкина Т. В. 1945. Об условной гипогликемии и условной гипотермии. Бюлл. exper. биол. и мед., 20, 1—2 : 34.
- Субботник С. И. и П. И. Шильберг. 1948. Электроэнцефалограмма человека в норме и патологии. Врачебн. дело, 7 : 557.
- Терентьев П. В. 1950. Лягушка. М.
- Тетяева М. Б., Г. Г. Русишвили и Ц. Л. Янковская. 1956. Уровень сахара крови у собак после перерезки обоих вагосимпатических стволов на шее. Матер. по эволюц. физиол., 1 : 268.
- Толкачевская Н. Ф. 1949. Выступление в прениях по докл. Л. Г. Лейбсона. Пробл. сов. физиол., биохим., фармакол. (VII всесоюз. съезд физиол., биохим. и фармакол.), М. : 823.
- Топких А. В. 1959. К проблеме взаимодействия между гипоталамусом и железами внутренней секреции. IX съезд Всесоюз. общ. физиол., биохим. и фармакол., Москва—Минск, 3 : 143.
- Трауготт И. И. 1957. О нарушениях взаимодействия сигнальных систем при некоторых остро возникающих патологических состояниях головного мозга. Изд. АН СССР, М.—Л.
- Трегубов С. М. 1940. Влияние предварительного введения снотворных группы барбитуровой кислоты на морфиную, уретановую и адреналиновую гипергликемию. Сб. научн. тр. Башкирск. мед. инст., 3 : 157.
- Трошин А. С. 1951. О распределении сахаров между клетками и окружающей их равновесной жидкостью. Биохимия, 16 : 164.
- Трошин А. С. 1956. Проблема клеточной проницаемости. Изд. АН СССР, М.—Л.
- Трусов С. И., Г. В. Слобжанова, И. М. Розинер и К. И. Деркачева. 1960. К эволюции биохимических функций животных. Третье всесоюз. совещ. эмбриол., Изд. Моск. унив. : 164.
- Турецкий М. Я. и Е. А. Меламед. 1938. Гликемическая кривая при органических (хронических) заболеваниях центральной нервной системы в раннем детском возрасте (предварительное сообщение). Педиатрия, 12 : 4.
- Тычинин В. А. 1952. О значении каротидной рефлексогенной зоны в углеводном обмене. Сообщ. 1. Бюлл. exper. биол. и мед., 34, 3 : 10.



- Удинцев А. И. 1912. О сосудодвигателях печени (экспериментальное исследование). Учен. зап. Казанск. унив. 79 : 1; 80 : 65.
- Утерский А. М. 1926. До питання про вплив характеру харчу на чутливість організму до інсуліну. Наукові зап. Укр. біохим. інст. (Укр. біохим. журн.), 1 : 37.
- Утевский А. М. 1939. Биохимия адреналина. Харьков.
- Утевский А. М. 1944. Продукты окисления адреналина и строение симпатиков. Усп. совр. биол., 18 : 145.
- Утевский А. М. 1947. Обмен адреналина и генез симпатиков. VII всесоюз. съезд физиол., биохим. и фармакол., М. : 354.
- Утевский А. М. 1959. Исследования обмена адреналина и их значение для физиологии и патологии. Сб. «Проблемы и достижения в физиологии и патологии эндокринных функций», Тр. Укр. инст. exper. эндокринол., Харьков, 17 : 27.
- Утевский А. М. и М. Л. Бутом. 1946. Данные о влиянии витамина С на гликогенолитическую функцию адреналина в организме. Тр. Харьковск. мед. инст., 1 : 273.
- Файншмидт О. і Д. Фердман. 1929. Вплив адреналіну на вміст креатинфосфорової кислоти в м'ясях. Наукові зап. Укр. біохим. інст. (Укр. біохим. журн.), 3 : 83.
- Файтельберг Р. О. 1936. Всасывание сахаров в павловском изолированном желудочке. Физиол. журн. СССР, 21 : 86.
- Федоров Н. И. 1940. Где место роздієвства інсуліна: переные центри или периферическая клетка? Сб. «Механизмы патологических реакций», 2, Л. : 18.
- (Федоров Н. А. и А. М. Намятышева) Fjodoroff N. A. u. A. M. Namjatschewa. 1936. Zur Frage der Rolle des Darmes in der Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber. Ztschr. f. ges. exp. Med., 99 : 66.
- Фещенко Г. А. и П. М. Беляев. 1939. Условнорефлекторная гипер- и гипогликемия. Тр. Витебск. гос. мед. инст., 2 : 7.
- Фольборт Г. В. 1940. Уровень сахара и хлоридов крови как выражение физиологической динамики. Врачебн. дело, 1 : 5.
- Фольборт Г. В. 1946. Взаимоотношения между процессами истощения и восстановления и процессами возбуждения и торможения. Тр. Укр. психоневрол. инст., 17 : 11.
- Фуголь О. М. 1941. Сравнительное исследование работоспособности элементов центральной нервной системы и слюнных желез. Сб. «Физиология процессов истощения и восстановления», под ред. Г. В. Фольборта, Тр. 1-го Харьковск. мед. инст., Харьков : 213.
- Фуголь О. М. 1952. Процессы истощения и восстановления у собак с разными типами высшей нервной деятельности. Автореф. дисс., Харьков.
- Хайкина Б. И. 1940. К механизму гликолиза в головном мозгу животных на различных этапах онтогенеза. Сообщ. 1. Гликолиз и фосфорные соединения при отравлении фтористым натрием. Укр. біохим. журн., 16 : 270.
- Хайкина Б. У. 1948. Перетворення глюкозо-1-фосфату в головном мозгу. Укр. біохим. журн., 20 : 342.
- Хайкина Б. И. и Е. Е. Гончарова. 1954. Обмен полисахаридов в головном мозгу и его изменения при различных функциональных состояниях. Биохимия нервной системы. Изд. АН Укр. ССР, Киев : 63.
- Хайкина Б. И. и Г. О. Горюхина. 1947. Торможение гликолиза в головном мозгу животных на разных этапах онтогенеза фторидным. Укр. біохим. журн., 19 : 216.



- (Цион И. Ф. и Алядов) Cyon I. F. u. Aladoff. 1871. Erregung von Künstlichem Diabetes mellitus. Bull. Acad. Sci., St. Petersburg, 23 Feb.
- Чарная П. М. 1949. Об обмене сахара и молочной кислоты между кровью и мышцами здоровых и деацкреатинизированных собак. Учен. зап. Укр. инст. exper. эндокринол., 14 : 87.
- Чебоксаров М. Н. 1909. Об отделительных нервах надпочечников. Русск. врач, 7 : 872.
- (Чебоксаров М.) Tschoboksaroff M. 1912. Über secretorische Nerven der Nebennieren. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 137 : 59.
- (Чебоксаров М. и З. И. Малкин) Tschoboksaroff M. u. S. I. Malkin. 1925. Zur Frage des Einflusses von Insulin auf die Adrenalinsekretion der Nebenniere. Ztschr. f. ges. exp. Med., 47 : 580.
- Черниговский В. Н. 1949. Интероцепторы. Тр. Военно-морск. мед. акад., 17 : 395.
- Черноручкий М. В. и Е. А. Глипка-Черноручкая. 1927. Колебания сахара в крови в связи с конституцией. Терап. арх., 5 : 433.
- Чистович Ф. Я. 1908. К вопросу о связи между склерозом поджелудочной железы от камней в протоках и сахарным мочеизнурением. Русск. врач, 5 : 112.
- Шабаташ А. Л. 1945. Морфология распределения и превращения гликогена. 8. Гликогеновая нагрузка межнейронного синапса и ее функциональные последствия. Бюлл. exper. биол. и мед., 19. 1—2 : 30.
- Шабаташ А. Л. 1949. Проблемы гистохимического исследования гликогена нормальной нервной системы. Опыт характеристики биологических свойств и различий нейронов. М.
- Шабаташ А. Л. 1951. Гликоген в коре головного мозга в норме и при патологии. Укр. биохим. журн., 23 : 360.
- Шаныгина К. И. 1959а. О влиянии инсулина на активность гексокиназы печени голодающих кроликов. Ежегодн. ИЭМ, 4 : 179.
- Шаныгина К. И. 1959б. О влиянии инсулина на активность гексокиназы печени кроликов с аллоксановым диабетом. Ежегодн. ИЭМ, 4 : 183.
- Шапот В. С. 1952. О природе особой чувствительности головного мозга к кислородной недостаточности. Усп. совр. биол., 34 : 244.
- Шаттенштейн Д. И. и К. Зюкова. 1935. Материалы по вопросу о нервной регуляции тканевого дыхания. Сообщ. 2. Влияние атропина и адреналина на тканевое дыхание. Арх. биол. наук, 40 : 71.
- Швабауэр Б. Я. 1927а. Цитоархитектоника вегетативных центров hypothalamus'a. Мед.-биол. журн., 3 : 86.
- Швабауэр Б. Я. 1927б. К вопросу о регуляции водно-солевого обмена и сахара крови. Мед.-биол. журн., 3 : 69.
- Швабауэр Б. Я. и А. Р. Стриганова. 1929. Цитоархитектоника продолговатого мозга и вегетативной нервной системы. Мед.-биол. журн., 6 : 117.
- Шерешевский Н. А. 1957. Клиническая эндокринология. Медгиз, М.
- Шерман Л. Г. 1947. Содержание фруктозы в крови человека. Сб. научн. тр., посвящ. памяти Е. С. Лондона, Л. : 151.
- Шишловская К. Я. 1956. Влияние высшего отдела центральной нервной системы на уровень сахара в крови. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 6 : 304.
- Щербатская В. А. 1939. Динамика распределения пировиноградной кислоты между плазмой и форменными элементами крови. Сообщ. 1. Опыты на собаках с введением глюкозы, адреналина и инсулина. Биохимия, 4 : 10.



- Щербakov С. А., И. Р. Бахромеев, Д. В. Знаменский и Н. А. Тер-Осипова. 1932. К вопросу о секреторной иннервации островков Лангерганса. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 11 : 292.
- (Щербakov С. А., В. С. Зимницкий, А. А. Вишневский и В. Р. Дмитриев) Schtscherbakow S. A., W. S. Simnitzky, A. A. Wischnewsky u. W. R. Dimitriew. 1930. Der Einfluss des Schmerzreizes auf die Nebennierensekretion und den Blutzucker. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 224 : 670.
- Щербakov С. А., В. С. Зимницкий, А. А. Вишневский и З. А. Затворицкая. 1931. Влияние болевого раздражения на внутреннюю секрецию надпочечников и поджелудочной железы и на сахар крови. Русск. физиол. журн., 14 : 152.
- Щупак Н. Б. 1939. Функциональная проба инсулярного аппарата поджелудочной железы. Терап. арх., 17, 6 : 97.
- Энгельгардт В. А. 1940. Ферменты брожения. В кн.: Ферменты. Современные достижения энзимологии. Под ред. А. Н. Баха и В. А. Энгельгардта, М.—Л. : 122.
- Энгельгардт В. А. 1941. Ферментативные механические свойства белков мышцы. Усп. совр. биол., 14 : 177.
- Энгельгардт В. А. 1944. О взаимоотношениях дыхания и брожения. Усп. совр. биол., 17 : 237.
- Энгельгардт В. А. 1945. Фосфорная кислота и функции клетки. Изв. АН СССР, сер. биол., 2 : 182.
- (Энгельгардт В. А. и Н. П. Лисовская). Engelhardt V. A. et N. P. Lisovskaja. 1953. Les phosphoprotéines et le métabolisme cérébral. XIX Internat. Physiol. congress. Montréal : 335.
- (Энгельгардт В. А. и М. Н. Любимова). Engelhardt W. A. u. M. L. Lubimova. 1930 Glykolyse und Phosphorsäureumsatz in den Blutzellen verschiedener Tiere. Biochem. Ztschr., 227 : 6.
- Яковлев Н. Н. 1938 Роль инсулина и адреналина в анаэробной фазе обмена углеводов в мышцах. Изв. Научн. инст. им. П. Ф. Лесгафта, 21 : 65.
- Яковлев Н. Н. 1939а. Причины низкого содержания гексозофосфата в мышцах голодающих животных. Физиол. журн. СССР, 26 : 264.
- Яковлев Н. Н. 1939б. Влияние многократного введения перорального сахара и крахмала на сахар крови, гексозофосфат и гликоген мышц животных при полном голодании и недостаточном питании. Физиол. журн. СССР, 26 : 276.
- Яковлев Н. Н. 1940. Значение мышц как источника сахара крови при панкреатическом диабете. Бюлл. exper. биол. и мед., 10 : 250.
- Яковлев Н. Н. 1941. К вопросу о месте приложения действия инсулина на углеводный обмен. Бюлл. exper. биол. и мед., 11 : 303.
- Яковлев Н. Н. 1951. Уменьшение влияния гормонов поджелудочной железы и надпочечников на углеводный обмен в мышцах при их денервации. Докл. АН СССР, нов. сер., 81 : 709.
- Яковлев Н. Н. 1957. Физиологические и биохимические основы теории и методики спортивной тренировки. Изд. «Физкультура и спорт», М.
- Яковлев Н. Н., Л. И. Ямпольская, Л. Т. Лешкевич и Н. И. Попова. 1952. Биохимические изменения в крови у спортсменов при соревнованиях по спортивным играм. Физиол. журн. СССР, 38 : 739.
- Янкевич Д. Е. 1949. Изменение чувствительности организма к инсулину при хроническом его введении. Учен. зап. Укр. инст. exper. эндокринолог., 14 : 72.



- Я н к е л е в и ч Д. Е. 1955. Влияние высших отделов центральной нервной системы на реактивность организма к инсулину. Пробл. эндокринолог. и гормонотерап., 1, 3 : 75.
- Я н к е л е в и ч Д. Е. 1960. Влияние условий погоды на течение экспериментального сахарного диабета и реактивность депанкреатизированных собак к инсулину. Пробл. эндокринолог. и гормонотерап., 6, 3 : 68.
- Я н к о в с к а я Ц. Л. 1940. Влияние мозжечка и симпатических нервов на углеводный обмен у собак. Реф. учр. Отдел. биол. наук АН СССР, М.—Л. : 331.
- Я н к о в с к а я Ц. Л. 1946. Влияние односторонней экстирпации симпатической цепочки и удаления мозжечка на сахар крови. Физиол. журн. СССР, 3 : 365.
- Abbot A. J. a. F. W. B u s k i r k. 1931. Blood sugar response to epinephrine in thyroid animals. Amer. Journ. Med. Sci. 182 : 610.
- Abderhalden E. u. E. W e r t h e i m e r. 1924. Über den Einfluss der Ernährung auf die Wirkung des Insulins. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 203 : 439.
- Abe I. 1924. Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 103 : 73.
- Abe love W. A. a. K. E. P a s h k i s. 1954. Comparison of diabetogenic action of cortisone and growth hormone in different species. Endocrinol., 55 : 637.
- Abraham S., I. L. C h a i k o f f a. W. Z. H a s s i d. 1952. Conversion of  $C^{14}$  palmitic acid to glucose. II. Specific glucose carbons labeled. Journ. Biol. Chem., 195 : 567.
- Abramowitz A. A., F. L. H i s a w a. D. N. P a p a n d r e a. 1944. The occurrence of a diabetogenic factor in the eyestalks of crustaceans. Biol. Bull., 86 : 1.
- Addis T. L., J. P o o a. W. L e w. 1936. The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast. Journ. Biol. Chem., 115 : 111.
- Adler L. u. W. L i p s c h i t z. 1922. Die Wirkung von Hormone auf die Zelloxydation und den Wärmehaushalt des Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 95 : 181.
- Agid R. et P. M i a l h e. 1957. Action du glucagon sur le glucose libre du foie chez le canard. Compt. rend. Soc. biol., 244 : 668.
- Ahlgren G. 1923. Über den Angriffspunkt des Insulins. Skand. Arch. Physiol., 44 : 167.
- Ahlgren G. 1925. Zur Kenntnis der tierischen Gewebsoxydation sowie ihrer Beeinflussung durch Insulin, Adrenalin, Thyroxin und Hypophysenpräparaten. Skand. Arch. Physiol., Suppl. zum 47 Bd. : 1.
- Albritton E. C. 1952. Standard values in blood. Philadelphia—London.
- Allen F. M. 1913. Studies concerning glycosuria and diabetes. Boston.
- Althausen T. L. a. M. S t o c k h o l m. 1938. Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. Amer. Journ. Physiol., 123 : 577.
- Althausen T. L. a. G. K. W e v e r. 1935. Effect of saccharin and of galactose on blood sugar. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35 : 517.
- Altszuler N., R. S t e e l e, A. D u n n, J. S. W a l l a. R. C. de B e d o. 1959. Diminution of insulin effect by growth hormone in hypophysectomized dogs; studies with  $C^{14}$  glucose. Amer. Journ. Physiol., 196 : 231.
- D'Amour M. a. A. K e l l e r. 1933. Blood sugar studies following hypophysectomy and experimental lesions of the hypothalamus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 30 : 1175.



- Anderson E. a. W. Haymaker. 1949. Glucose tolerance in decerebrated rats after relatively long survivals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70 : 86.
- Anderson E. a. J. A. Long. 1948. The hormonal influences on the secretion of insulin. *Recent Progress in Hormone Research*, 2 : 209.
- Anderson G. E., A. J. Perfetto, C. M. Termine a. R. R. Monaco. 1956. Hypoglycemic action of orinase. Effect on output of glucose by the liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 92 : 340.
- Andreen-Svedberg A. 1933. On the distribution of sugar between plasma and corpuscles in animal and human blood. *Skand. Arch. Physiol.*, 66-67 : 113.
- Angervall L. 1959. Alloxan diabetes and pregnancy in the rat. Effects on offspring. *Acta Endocrinol.*, Suppl., 44.
- Aoki H. 1936. Zur Frage der Glykogenbildung aus Fett unter der Einwirkung von Adrenalin. *Tchoku Journ. Exp. Med.*, 29 : 244.
- Appel K. a. H. Palmer. 1932. Ephedrine, circulatory and glycemic reactions in psychoses. *Arch. Neurol. a. Psych.*, 27 : 159.
- Appelboom J. W. T., W. A. Brodsky a. W. S. Rehm. 1959. The concentration of glucose in mammalian liver. *Journ. Gen. Physiol.*, 43 : 467.
- Arduini A. a. M. Arduini. 1954. Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. *Journ. Pharmacol. Exp. Therap.*, 110 : 1.
- Armin J. a. R. T. Grant. 1959. Adrenaline release during insulin hypoglycaemia in the rabbit. *Journ. Physiol.*, 149 : 228.
- Aron M. 1922. L'évolution morphologique et fonctionnelle des îlots endocrines du pancreas embryonnaire. *Arch. d'anat., d'histol. et d'embryol.*, 2 : 69.
- Aron M. 1923a. La glycémie chez l'embryon. *Compt. rend. Soc. biol.*, 89 : 187.
- Aron M. 1923b. Condition de la régulation glycémique chez l'embryon. *Compt. rend. Soc. biol.*, 89 : 89.
- Aron M. 1924. Le fonctionnement du pancréas et la régulation glycémique chez l'embryon des mammifères. Indications fournies par leur étude au point de vue du fonctionnement du pancréas et de la régulation glycémique chez l'adulte. *Arch. internal. Physiol.*, 22 : 273.
- Aron M., E. Stülz et R. Simon. 1923. Fonctionnement du pancreas foetal après ablation du pancreas maternel. *Compt. rend. Soc. biol.*, 89 : 571.
- Aschner B. 1912. Über die Function der Hypophys. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 146 : 1.
- (Ashby W. R.) Эшби У. Р. 1959. Введение в кибернетику. Перев. с англ., Изд. иностр. лит., М.
- Ashford C. D. 1933. The glycolytic mechanisms of the brain. *Biochem. Journ.*, 27 : 903.
- Ashmore J., G. F. Cahill Jr. a. D. S. Earle. 1957. Studies on the disposition of isotopic glucose in vivo and in vitro under the influence of sulfonureas. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 131.
- Ashmore J., G. F. Cahill Jr., A. S. Earle a. S. Zottu. 1958. Studies on the disposition of blood glucose. A comparison of insulin and orinase. *Diabetes*, 7 : 1.
- Ashmore J., G. F. Cahill Jr. a. A. B. Hastings. 1956. Inhibition of glucose 6-phosphatase by hypoglycemic sulfonureas. *Metabolism*, 5 : 774.
- Ashmore J., A. B. Hastings a. F. B. Nesbett. 1954. The effect of diabetes and fasting on liver glucose-6-phosphatase. *Proc. Nation. Acad. Sci. U. S.*, 40 : 673.



- Ashmore J., A. B. Hastings, F. B. Nesbett a. H. E. Renold. 1956. Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. VI. Hormonal factors influencing glucose-6-phosphatase. Journ. Biol. Chem., 218 : 77.
- Ashmore J. a. G. Weber. 1959. The role of hepatic glucose-6-phosphatase in the regulation of carbohydrate metabolism. Vitamins a. Hormones, 17 : 91.
- Ashton N. a. C. A. Cook. 1952. In vivo observations of effects of cortisone upon blood vessels in rabbit ear chambers. Brit. Journ. Exp. Pathol., 33 : 445.
- Atkinson F. R. B. 1938. Acromegaly. Description of papers reported in 1935, 1936, 1937. Endocrinol., 20 : 245.
- Aubertin E., A. Lacoste et R. Saric. 1938. Action des injections répétées d'insuline sur l'état structural et fonctionnel du tissu langerhansien (étude expérimental et clinique). Ann. d. med., 43 : 253.
- Audova A. u. B. Wagner. 1924. Sur la mode d'action de l'insuline. Compt. rend. Soc. biol., 90 : 308.
- Bacila M. a. E. S. G. Barron. 1954. The effect of adrenal cortical hormones on the anaerobic glycolysis and hexocinase activity. Endocrinol., 54 : 591.
- Bacon I. S. D. a. D. I. Bell. 1948. Fructose and glucose in the blood of the foetal sheep. Biochem. Journ., 42 : 397.
- Bacq Z. M. 1934. La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale. Ann. Physiol. et Physicochim. biol., 10 : 467.
- Bancroft W. D. a. G. Bancroft. 1930. Glycogen metabolism. Proc. Nation. Acad. Sci. U. S., 16 : 651.
- Bang J. 1913. Der Blutzucker. Wiesbaden.
- Banting F., C. H. Best. I. B. Collip, J. J. R. Macleod a. E. C. Noble. 1922. Effects of insulin on experimental hyperglycemia. Amer. Journ. Physiol., 62 : 162.
- Banting F. G., C. H. Best a. I. I. R. Macleod. 1922. The internal secretion of the pancreas. Amer. Journ. Physiol., 59 : 479.
- Banting F. G. a. S. Gairns. 1924. Factors influencing the production of insulin. Amer. Journ. Physiol., 68 : 24.
- Barclay H., P. Haas, A. St. G. Huggett, G. King a. D. Rowley. 1949. The sugar of the foetal blood, the amniotic and allantoic fluid. Journ. Physiol., 109 : 98.
- (Bancroft J.) Баркрофт Д. 1937. Основные черты архитектуры физиологических функций. Перев. с англ., М.—Л.
- Bancroft J. 1938. The brain and its environment. London.
- Bard P. 1928. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. Amer. Journ. Physiol., 84 : 490.
- Barfurth D. 1885. Vergleichend-histochemische Untersuchungen über das Glycogen. Arch. f. Mikr. Anat., 25 : 259.
- Barker S. B., E. Shorr, M. Malam. 1939. Studies on the Pasteur reaction: effect of iodacetic acid on the carbohydrate metabolism of isolated mammalian tissues. Journ. Biol. Chem., 129 : 33.
- Barlow D. W., W. N. Vigor a. R. J. Peck. 1931. The action of insulin on the frog; the influence of dosage, temperature, excision of the liver, administration of glucose, sodium bicarbonate and calcium gluconate on the reaction of the frog to insulin. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 41 : 229.
- Barris R. W. a. W. R. Ingram. 1936. The effect of experimental hypothalamic lesions upon blood sugar. Amer. Journ. Physiol., 114 : 555.

Pastien A.  
Eadliere  
Batt H. T. 1  
Bazett H. C  
decrebra  
45 : 185  
Bearn A. G  
liver to  
voin call  
Beattie G.  
26 : 400  
Beatty C. H  
sulim on  
phragm fr  
Beer A. G. u  
regulation  
105, 123  
Behrens O  
mones, 1  
Bell D. J. 19  
the crytl  
42 : 410  
Beloff-Ch  
F. Poc  
brain sli  
Beloff-Ch  
notti.  
of glucos  
et Bioph  
Benedict  
gar and  
Journ. L  
Benscome  
void of  
Berg B. N.  
hypoglyc  
Physiol  
Bernard C  
vail pres  
med., 18  
Bernard  
1 : 60  
Bernard  
producte  
Bernard C  
Acad. S  
Bernard C  
de deve  
la fonct  
Bernard  
(Bernard  
явлении  
Bernfeld  
S. P. C



- Bastien, A. Bouisset, L. Bugnard et J. Rouzaud. 1933. Equilibre glycémique et inondation de glucose. Sang, 7 : 908.
- Batt H. T. 1939. The blood sugar level of the fasting domestic fowl. Amer. Journ. Physiol., 126 : 429.
- Bazett H. C. a. W. G. Penfield. 1922. A study of the Sherrington decerebrate animal in the chronic as well as the acute condition. Brain, 45 : 185.
- Bearn A. G., B. H. Billington, S. Sherlock. 1952. Response of liver to insulin in normal subjects and in diabetes mellitus: hepatic vein catheterisation studies. Clin. Sci., 11 : 151.
- Beattie G. 1932. Hypothalamic mechanisms. Canad. Med. Assoc. Journ., 26 : 400.
- Beatty C. H., R. D. Peterson a. R. M. Bocek. 1960. Effect of insulin on carbohydrate metabolism of skeletal muscle fibers and diaphragm from control and pancretized rats. Journ. Biol. Chem., 235 : 277.
- Beer A. G. u. R. Richard. 1939. Untersuchungen über die Blutzuckerregulation chronisch grosshirnloser Tiere. Ztschr. f. ges. exp. Med., 105, 123.
- Behrens O. K. a. W. W. Bromer. 1958. Glucagon. Vitamins a. Hormones, 16 : 263.
- Bell D. J. 1957. The distribution of glucose between the plasma water and the erythrocyte water in hen's blood. Quart. Journ. Exp. Physiol., 42 : 410.
- Beloff-Chain A., R. Catanzaro, E. B. Chain, I. Masi a. F. Pocchiari. 1955. Fate of uniformly labelled  $C^{14}$  glucose in brain slices. Proc. Roy. Soc., Ser. B, 144 : 22.
- Beloff-Chain A., E. B. Chain, R. Catanzaro a. L. Longinotti. 1954. Effect of phosphate and bicarbonate ions on the fate of glucose-1-phosphate and glucose in isolated rat diaphragm. Biochim. et Biophys. Acta, 14 : 259.
- Benedict S. R. 1931. Analysis of whole blood. II. Determination of Sugar and of saccharoids (non-fermentable copper-reducing substances). Journ. Biol. Chem., 92 : 141.
- Benscome S. A., S. Mariza. I. Frei. 1957. Changes in dogs devoid of  $\alpha$ -cells. Endocrinol., 61 : 1.
- Berg B. N. a. T. F. Zucker. 1937. Blood sugar recovery from insulin hypoglycaemia after section of the splanchnic nerves. Amer. Journ. Physiol., 120 : 435.
- Bernard Cl. 1848. De l'origine du sucre dans l'economie animale (Travail présenté à la Soc. biol. dans la seance de 21 oct. 1848). Arch. gen. d. med., 18 : 303.
- Bernard Cl. 1849. Chiens rendus diabétiques. Compt. rend. Soc. biol., 1 : 60.
- Bernard Cl. 1853. Nouvelle fonction du foie, considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et chez les animaux. Paris.
- Bernard Cl. 1859a. Sur une nouvelle fonction du placenta. Compt. rend. Acad. Sci., 48 : 77.
- Bernard Cl. 1859b. De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certain tissus chez le foetus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. Journ. Physiol. (Paris), 2 : 326.
- Bernard Cl. 1877. Leçons sur le diabète et la glycogenese animale. Paris.
- (Bernard Cl.) Берпар Кл. 1878. Курс общей физиологии. Жизненные явления, общие животным и растениям. Перев. с франц., М.
- Bernfield P. 1955. Amylases,  $\alpha$  and  $\beta$ . Methods in enzymology, ed. by S. P. Colowick a. N. O. Kaplan, 1 : 149.







- Borchardt L. 1908. Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Ztschr. f. Klin. Med., 66 : 332.
- Bordier H. 1925. Influence de la diathermie sur la glycosurie expérimentale. Rev. de Médec., 42 : 463.
- Bornstein J. 1950. Normal insulin concentration in man. Austr. Journ. Exp. Biol. Med. Sci., 28 : 93.
- Bornstein J. 1953. Insulin-reversible inhibition of glucose utilization by serum lipoprotein fractions. Journ. Biol. Chem., 205 : 513.
- Bornstein J. a. C. R. Park. 1953. Inhibition of glucose uptake by the serum of diabetic rats. Journ. Biol. Chem., 205 : 503.
- Bornstein J., E. Reid a. F. G. Young. 1951. Hyperglycaemic action of blood from animals treated with growth hormone. Nature, 168 : 903.
- Bouckaert J. 1929. Technique d'hépatectomie en un temps chez le chien. Compt. rend. Soc. biol., 100 : 786.
- Bouckaert J. a. C. de Duve. 1947. Action of insulin. Physiol. Rev., 27 : 39.
- Bradley S. E., F. J. Ingelfinger, G. P. Bradley a. J. J. Curry. 1945. The estimation of hepatic blood flow in man. Journ. Clin. Invest., 24 : 890.
- Brewster W. R. Jr., I. P. Brunner a. H. K. Beecker. 1952. Metabolic effects of anesthesia. VI. Mechanism of metabolic acidosis and hyperglycemia during ether anesthesia in the dog. Amer. Journ. Physiol., 171 : 37.
- Bridge E. M. 1938. The action of insulin on glycogen reserves. Bull. Johns Hopkins Hosp., 62 : 408.
- Bridgman W. B. 1942. Some physical-chemical characteristics of glycogen. Journ. Amer. Chem. Soc., 64 : 2349.
- Britton S. W., E. M. K. Geiling a. H. O. Calvery. 1928. Medullary adrenal secretion and carbohydrate metabolism. Amer. Journ. Physiol., 84 : 141.
- Britton S. W. a. H. Sylvestre. 1931. Some effects of corticoadrenal extracts and other substances on adrenalectomized animals. Amer. Journ. Physiol., 99 : 15.
- Britton S. W. a. H. Sylvestre. 1937. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. Spring Harbour Symp. Quant. Biol. 5 : 357.
- Broh-Kahn R. H. a. I. A. Mirsky. 1947. Hexokinase activity and diabetes mellitus. Science, 106 : 148.
- Broh-Kahn R. H. I. A. Mirsky, G. Perisuttia. J. Brand. 1948. Hexosemonophosphatase system (glucose-6-phosphatase) of liver. Arch. Biochem., 16 : 87.
- Brooks C. M. 1931. A delimitation of the central nervous mechanism involved in reflex hyperglycemia. Amer. Journ. Physiol., 99 : 64.
- Brown D. H., C. R. Park, W. H. Daughaday a. M. Cornblath. 1952. The influence of preliminary soaking on glucose utilization by diaphragm. Journ. Biol. Chem., 197 : 167.
- Brown E. M. Jr., F. C. Dohan, L. R. Freedman, P. de Moor a. F. D. W. Lukens. 1952. Effects of prolonged infusion of dog's pancreas with glucose. Endocrinol., 50 : 644.
- Brüggemann J., I. Schöle u. H. Karg. 1955a. Beiträge zur Wirkungsweise des Insulins. I Mitt. Über die Beeinflussung der Glucoseaufnahme des isolierten Rattenzwerchfellmuskels. Hoppe-Seyler's Ztschr. f. Physiol. Chem., 302 : 36.
- Brüggemann J., I. Schöle u. H. Karg. 1955b. Beiträge zur Wirkungsweise des Insulins. II Mitt. Direkte oder indirekte Wirkung des Insulins. Hoppe-Seyler's Ztschr. f. Physiol. Chem., 302 : 41.







- Cahane M. 1924. Compt. rend. Soc. biol., 30. Цит. по: М. Кахана, 1953.
- Cahane M. 1937. Influence de la piqûre infundibulaire, chez les rats, sur la glycémie et la glycogène hépatique. Compt. rend. Soc. biol., 125 : 192.
- Cahane M. et T. Cahane. 1936. Recherches sur la localisation du centre glycosurique de bulbe rachidien. Bull. Soc. roum. Neur., 17 : 20. Ref.: Ber. f. Physiol. u. Pharmacol., 102 : 607.
- Cahill G. F. Jr., J. Ashmore, A. S. Earle a. S. Zottu. 1958. Glucose penetration into liver. Amer. Journ. Physiol., 192 : 491.
- Cahn T. 1956. La régulation des processus métaboliques dans l'organisme. Pres. Univ. France, Paris.
- Calkins E., I. M. Taylor, A. B. Hastings. 1954. Potassium exchange in the isolated rat diaphragm. Amer. Journ. Physiol., 177 : 211.
- Calvin D. 1932. The distribution of sugar between corpuscles and plasma. Amer. Journ. Physiol., 101 : 16.
- Campbell J. und V. Lazidins. 1956. The action of BZ 55 in dogs. Part II. Observations on depancreatized and metahypophyseal diabetic dogs. Journ. Canad. Med. Assoc., 74 : 962.
- Camus I., J. J. Gournay et A. Le Grand. 1923. Diabète sucré expérimental. Compt. rend. Acad. Sci., 177 : 146.
- Camus I., J. J. Gournay et A. Le Grand. 1924. Recherches expérimentelles sur la diabète nerveux. Bull. Acad. de Med., 91 : 745.
- Camus I., J. J. Gournay et A. Le Grand. 1925. Diabète sucré par lésion nerveuse. Presse Med., 33 : 249.
- Camus I. et G. Roussy. 1914. Hypophysectomie et glycosurie expérimentelle. Compt. rend. Soc. biol., 76 : 299.
- Camus I. et G. Roussy. 1922. Les fonctions attribuées à hypophyse. Journ. Physiol. et Pathol. gen., 20 : 509.
- Candela J. L. R. a. R. R. Candela. 1956. Inhibitory effect of glucagon on the insulin glucose uptake of the isolated diaphragm of the rat. Ciba Found. Coll. Endocrinol., 9 : 194.
- Candela J. L. R., J. Roviron y. R. R. Candela. 1955. Actividad insulínica del plasma después de la prueba de sobrecarga por inyección de glucosa. Rev. Iber. Endocrinol., 2 : 787.
- [Cannon W.] Каннон В. 1927. Физиология эмоций. Перев. с англ., Л.
- Cannon W. B. 1932. The Wisdom of the Body. New York.
- Cannon W. B. a. S. W. Britton. 1925. Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XV. Pseudoaffective medulliadrenal secretions. Amer. Journ. Physiol., 72 : 283.
- Cannon W. B. a. R. G. Hoskins. 1911. The effect of asphyxia, hyperpnoea and sensory stimulation on adrenal secretion. Amer. Journ. Physiol., 29 : 274.
- Cannon W. B., M. McIver a. S. W. Bliss. 1924. Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XIII. A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia. Amer. Journ. Physiol., 69 : 46.
- Cannon W. B. a. D. Rapport. 1921. Studies on conditions of activity in endocrine glands. VII. The reflex center for adrenal secretion and its response to excitatory and inhibitory influences. Amer. Journ. Physiol., 58 : 338.
- Cannon W. B., A. T. Shohl a. W. S. Wright. 1911—1912. Emotional glycosuria. Amer. Journ. Physiol., 29 : 280.
- Cardillo L. a. P. K. Bondy. 1955. The metabolic effects of pancreatic hyperglycemic-glycogenolytic factor (glucagon). Yale Journ. Biol. Med., 28 : 121.
- Carlson A. J. a. F. M. Drennan. 1911. The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretions of the pan-



- creas of the fetus to the blood of the mother. Amer. Journ. Physiol., 28:391.
- Carlson A. J. a. H. Ginsburg. 1915. The influence of pregnancy on the hyperglycemia of pancreatic diabetes. Amer. Journ. Physiol., 36:217.
- Carrasco-Formiguera R. 1922. The production of adrenal discharge by piqure. Amer. Journ. Physiol., 61:254.
- Case J. E. 1952. Adrenal cortical anterior pituitary relationships during embrionic life. Ann. NY. Acad. Sci., 55:147.
- Catán M. A., B. A. Houssay et P. Mazzocco. 1921. Metabolism d'hydrates de carbone chez les animaux privée des capsules surrenales. Compt. rend. Soc. biol., 84:164.
- Cavazzani E. 1894. Über die Veränderungen der Leberzellen während der Reizung des plexus coeliacus. Arch. f. ges. Physiol., 57:181.
- Chaikoff I. L. a. I. I. Weber. 1928. The formation of sugar from fatty acids in the depancreatized dog injected with epinephrine. Journ. Biol. Chem., 76:813.
- Chauchard B., H. Mazoué, P. Chauchard et R. Lecoq. 1944. Electivité d'action du glucose et du lévulose sur l'excitabilité nerveuse. Compt. rend. Acad. Sci., 219:470.
- Chauchard P., H. Mazoué et R. Lecoq. 1945. Nouvelles recherches sur les variations de l'excitabilité nerveuse sous l'influence des divers sucres. Compt. rend. Acad. Sci., 221:643.
- Chen K. K., R. C. Anderson a. N. Maze. 1945. Susceptibility of birds to insulin as compared with mammals. Journ. Pharmacol. a. Exp. Therap., 84:74.
- Chen K. K., R. C. Anderson, N. Maze. 1946. Hypoglycemic action of sulfanilamido-cyclopropylthiazole in rabbits and its reversal by alloxan. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63:483.
- Chernick S. S. a. I. L. Chaikoff. 1950. Insulin and hepatic utilization of glucose for lipogenesis. Journ. Biol. Chem., 186:535.
- Chernick S. S., I. S. Chaikoff, E. J. Masoro a. E. Isaëff. 1950. Lipogenesis and glucose oxidation in the liver of the alloxan-diabetic rat. Journ. Biol. Chem., 186:527.
- Cherry I. S. a. L. A. Crandall. 1937. Response of liver to oral administration of glucose. Journ. Physiol., 120:52.
- Chesler A. a. H. E. Himwich. 1943. The glycogen content of various parts of the central nervous system of dogs and cats at different ages. Arch. Biochem., 2:175.
- Christoph J. a. J. Mayer. 1959. Effects of hormones on glucose utilization in fasted rats. Endocrinol., 65:475.
- Clark B. B., R. B. Gibson a. W. D. Paul. 1935. A study of the rôle of insulin in metabolism in non-diabetic patients. I. Transitory hyperglycemia and glycosuria following discontinuation of insulin. Journ. Lab. Clin. Med., 20:1008.
- Clark G. A. 1931. Influence of vagus nerves on secretion of insulin. Journ. Physiol., 73:297.
- Cleveland D. a. L. Davis. 1937. Further studies on the effect of hypothalamus lesions on carbohydrate metabolism. Brain, 59:459.
- Collazo I. A., M. Händel, P. Rubino, 1924. Experimentelle Beiträge zur Insulinfrage. Deutsch. Med. Wochenschr., 50:748.
- Collazo I. A. et B. Martin. 1935. Folliculine et métabolisme hydrocarbonienne. Annal. de Med., 8:10.
- Collip J. B. 1923a. Glucokinine. A new hormone present in plant tissues. Journ. Biol. Chem., 56, 513.
- Collip J. B. 1923b. Glucokinine. Second paper. Journ. Biol. Chem., 57:65.

Colowick S.  
nal cortex  
reaction.  
Coltrin G. S.  
pirating m  
Colwell A. I.  
fusion sta  
Conard J. V.  
Hur. 113: C  
Corey E. L.  
Amer. Jour  
Corey E. L. 19  
insulin and  
113:450.  
Corey E. L. a  
liver perfu  
tions. Ame  
Cori C. F. 192  
tent of blo  
Cori C. F. 1923  
ption of ho  
66, 691.  
Cori C. F. 193  
11:143.  
Cori C. F. 194  
5:131.  
Cori C. F. 195  
Lecture. I  
Cori C. F. a. I  
rine in fre  
Cori C. F. a. I  
II, III. J  
Cori G. T.  
cogen sto  
Cori G. T., C  
liver and  
Pharmac  
Corkill A.  
cogen in  
Corkill A.  
Australian  
Corkill A.  
tary gland  
Cornblatt  
nephrine.  
Corréa P. R.  
caused b  
66:731.  
Corwin W.  
days of  
Cotes P. M.  
pure aut  
Coulson R.  
Endocrin  
Coulson R.  
mical st  
23 J. R



- Colowick S. P., G. T. Cori a. M. W. Slein. 1947. The effect of adrenal cortex and anterior pituitary extracts and insulin on hexokinase reaction. Journ. Biol. Chem., 168 : 583.
- Coltrin G. S. 1932. Effects of ephedrine upon blood lactic acid and respiring metabolism in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 29 : 854.
- Colwell A. R. Jr., J. A. Colwell a. A. R. S. Colwell. 1957. Perfusion studies with sulfonylureas in dogs. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 125.
- Conard V. 1955. Mesure de l'assimilation. Ed. Acta Med. Belgica, Цит. по: Christoph J. a. J. Mayer. 1959.
- Corey E. L. 1935a. Growth and glycogen of the fetal liver and placenta. Amer. Journ. Physiol., 112 : 263.
- Corey E. L. 1935b. Fetal carbohydrate metabolism following adrenalectomy, insulin and glucose experiments on the mother. Amer. Journ. Physiol., 113 : 450.
- Corey E. L. a. S. W. Britton. 1940. Glycogen levels in the isolated liver perfused with corticoadrenal extract, insulin and other preparations. Amer. Journ. Physiol., 131 : 783.
- Cori C. F. 1925a. Influence of insulin and epinephrine on lactic acid content of blood and tissues. Journ. Biol. Chem., 63 : 253.
- Cori C. F. 1925b. The fate of sugar in the animal body. I. The rate of absorption of hexoses and pentoses from intestinal tract. Journ. Biol. Chem., 66, 691.
- Cori C. F. 1931. Mammalian carbohydrate metabolism. Physiol. Rev., 11 : 143.
- Cori C. F. 1941. Phosphorylation of glycogen and glucose. Biol. Symposia, 5 : 131.
- Cori C. F. 1950. Influence of hormones on enzymatic reactions. Congress Lecture. I Intern. Congr. Biochem., Cambridge, Univ. Press.
- Cori C. F. a. K. W. Buchwald. 1931. The calorogenic action of epinephrine in frogs before and after hepatectomy. Journ. Biol. Chem., 92 : 367.
- Cori C. F. a. G. T. Cori. 1928. The mechanism of epinephrine action. I, II, III. Journ. Biol. Chem., 79 : 309, 321, 343.
- Cori G. T. 1953. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. Harvey Lectures, 48 : 145.
- Cori G. T., G. W. Pucher a. C. F. Cori. 1923. Free sugar content of liver and its relation to glycogenosynthesis and glycogenolysis. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 2 : 377.
- Corkill A. B. 1930. The influence of insulin on the distribution of glycogen in normal animals. Biochem. Journ., 24 : 779.
- Corkill A. B. 1932. Influence of insulin on liver glycogen of common grey Australian «opossum» (Trichosurus). Journ. Physiol., 75 : 29.
- Corkill A. B., H. P. Marks a. W. E. White. 1933. Relation of pituitary gland to action of insulin and adrenaline. Journ. Physiol., 80 : 193.
- Cornblath M. 1955. Reactivation of rabbit liver phosphorylase by epinephrine, glucagon and ephedrine. Amer. Journ. Physiol., 183 : 240.
- Corrêa P. R., M. Morques a. E. M. Wagner. 1960. Hyperglycemia caused by the oral administration of glucose in turtles. Endocrinol., 66 : 731.
- Corwin W. C. 1938. Decreased resistance to hypoglycemia on successive days of administration of insulin. Amer. Journ. Physiol., 125 : 227.
- Cotes P. M., E. Reid a. F. G. Young. 1949. Diabetogenic action of pure anterior pituitary growth hormone. Nature, 164 : 209.
- Coulson R. a. T. Hernandez. 1953. Glucose studies in crocodilia. Endocrinol., 53 : 311.
- Coulson R. A., T. Hernandez a. T. G. Brazda. 1950. Biochemical studies on the alligator. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 73 : 203.



- Coulson R., O. R. Stevenson a. T. Hernandez. 1957. Effects of hormones on the carbohydrate metabolism in the alligator. *Feder. Proc.*, 16 : 168.
- Craig A. B. Jr. 1958. Observation on epinephrine and glucagon — induced glycogenolysis and potassium loss in the isolated perfused frog liver. *Amer. Journ. Physiol.*, 193 : 425.
- Crandall L. A. I. a. J. S. Cherry. 1939. The effects of insulin and glycine on hepatic glucose output in normal, hypophysectomized, adrenal denervated and adrenalectomized dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 125 : 658.
- Crane R. 1955. The substrate specificity of liver glucose-6-phosphatase. *Biochim. et biophys. acta*, 17 : 443.
- Creutzfeldt W. u. K. Böttcher. 1956. Die Wirkung des D 860 auf den Alloxandibetes des Kaninchens. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 81 : 896.
- Creutzfeldt W., L. Detering u. O. Welte. 1957. Das B-zellensystem von normalen und hypophysektomierten Ratten sowie von Kaninchen unter D 860 und diabetogenen Hormonen. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 82 : 1564.
- Creutzfeldt W., Fr. Kümmerle u. E. Kern. 1959. Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 84 : 541.
- Cruickshank E. W. H. 1936. Cardiac metabolism. *Physiol. Rev.*, 16 : 597.
- Cuthbert F. P., A. C. Ivy, B. R. Isaacs a. J. Gray. 1936. The relation of pregnancy and lactation to extirpation diabetes in the dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 115 : 480.
- Czarnowski C. 1954. Zur papier-chromatographischen Zuckerbestimmung. *Naturwissenschaft.*, 41 : 577.
- Daljanski L. 1930. Le glycogene dans les cultures de foie. *Compt. rend. Soc. biol.*, 105 : 504.
- Dalton A. 1937. The functional differentiation of the hepatic cells of the chick embryo. *Anat. Record*, 68 : 393.
- Dalton A. a. R. F. Hanzall. 1940. Carbohydrate metabolism of the chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 45 : 278.
- Daniel J. u. M. Maxim. 1929. Der Einfluß des Großhirns auf den Zucker-gehalt im Blute. *Klin. Wochenschr.*, 8 : 1769.
- Davidson I. a. E. E. Eddleman. 1950. Insulin resistance. *Revue of the literature and report of a case associated with carcinoma of the pancreas. Arch. internal. Med.*, 86 : 727.
- Davies J. 1955. Permeability of rabbit placenta to glucose and fructose. *Amer. Journ. Physiol.*, 181 : 532.
- Davis L., D. Cleveland a. W. R. Ingram. 1935. Carbohydrate metabolism. The effect of hypothalamic lesions and stimulation of autonomic nervous system. *Arch. Neurol. a. Psychiatry*, 33 : 592.
- Dawson A. B. 1953. Histochemical evidence of early differentiation of the suprarenal gland of the chick. *Journ. Morphol.*, 92 : 579.
- de Bodo R. C. a. N. Altszuler. 1958. Insulin hypersensitivity and physiological insulin antagonists. *Physiol. Rev.*, 38 : 389.
- de Bodo R. C., N. Altszuler, A. Dunn, R. Steele, D. T. Armstrong a. J. S. Bishop. 1959. Effects of exogenous and endogenous insulin on glucose utilization and production. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 82 : 431.
- de Bodo R. C., H. I. Bloch a. I. H. Gross. 1942. Role of anterior pituitary in adrenaline hyperglycemia and liver glycogenolysis. *Amer. Journ. Physiol.*, 137 : 124.



- de Bodo R. C., H. I. Bloch a. I. Slater. 1942. Role of anterior pituitary in maintenance of normal blood sugar levels and in physiological mobilization of liver glycogen. Amer. Journ. Physiol., 137 : 671.
- de Bodo R. C. a. C. M. Brooks. 1937. The effect of morphine on blood sugar and reflex activity in the spinal cat. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 61 : 82.
- de Bodo R. C., F. W. Cotui a. A. E. Benaglia. 1938. Studies on the mechanism of morphine hyperglycemia. The role of sympathetic nervous system with special reference to the sympathetic supply to the liver. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 62 : 88.
- de Bodo R. C., M. Kurtz, A. Ancowitz a. S. P. Kiang. 1950. Anti-insulin and diabetogenic action of purified anterior growth hormone. Amer. Journ. Physiol., 163 : 310.
- de Bodo R. C. a. I. Neuwirth. 1933. The relation of insulin to liver glycogen. Amer. Journ. Physiol., 103 : 5.
- de Bodo R. C. a. M. W. Sinkoff. 1953. Anterior pituitary and adrenal hormones in the regulation of carbohydrate metabolism. Recent Progr. Horm. Res., 8 : 511.
- de Bodo R. C., M. W. Sinkoff a. S. P. Kiang. 1952. Comparison of insulin hypersensitivity of adrenalectomized and hypophysectomized dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80 : 350.
- Debois G. 1930. Sur le mecanisme de la glycopexie musculaire apres injection de glucose. Compt. rend. Soc. biol., 103 : 944.
- de Corral I. M. 1918. Die Abhängigkeit der inneren Sekretion des Pankreas von Nervensystem. Ztschr. f. Biol., 68 : 395.
- de Duve C. 1945. Glucose, insuline et diabète. Bruxelles—Paris.
- de Duve C. 1956. The hepatic action of insulin. Ciba found. Coll. Endocrinol., 9 : 203.
- Dessauer H. C. 1952. Biochemical studies on the lizard, *Anolis carolinensis*. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 80 : 742.
- Deuel H. J. a. M. Morehouse. 1946. The interrelation of carbohydrate and fat metabolism. In: Pigman W. a. M. Wolfram. Advances in carbohydrate chemistry. New York, 2 : 119.
- Deutsch F. u. E. Weiss. 1930. Die Blutzuckerkurve als Indication der Körperlichen Leistungsfähigkeit. Untersuchungen bei 10 000 M. Läufern. II Mitt. Med. Klin., 1 : 391.
- Dewulf A. 1930. Les glycosuries par piqure tuberienne chez le lapin. Compt. rend. Soc. biol., 104 : 798.
- Diamare V. 1906. Weitere Beobachtungen über den Experimentaldiabetes nach Pankreasextirpation bei Selachier. Zbl. f. Physiol., 20 : 617.
- Diamare V. 1911. Sur le diabète pancréatique chez les hétérothermes. Arch. ital. Biol., 55 : 97.
- Dickens F. 1938. Oxidation of phosphohexonate and pentose phosphoric acids by yeast enzymes. Biochem. Journ., 32 : 1626.
- Dickens Fr., Ch. E. Dodd a. S. Wright. 1925. Observation upon the preparation and standartisation of the ovarian hormone. Biochem. Journ., 19 : 853.
- Diengott D. a. I. A. Mirsky. 1956. Relation of quantity of sulfonureas by mouth to the hypoglycemic response in normal human subjects. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 118 : 168.
- Dohan F. C. a. F. D. Luckens. 1948. Experimental diabetes produced by the administration of glucose. Endocrinol., 42 : 244.
- Donhoffer C. 1933. Studies in the carbohydrate metabolism of the chick embryo. Biochem. Journ., 27 : 806.



- Donnhoffer C. a. J. J. R Macleod. 1932. Studies in the nervous control of carbohydrate metabolism. I, II, III. Proc. Roy. Soc., Ser. B., 110 : 125, 141, 158.
- Dorfman A. 1943. Pathways of glycolysis. Physiol. Rev., 23 : 124.
- Doyon M. et N. Kareff. 1904. Action de l'adrenaline sur le glycogène de foie. Compt. rend. Soc. biol., 56 : 66.
- Dresel K. 1923. Experimentelle Untersuchungen zur Anatomie und Physiologie der peripheren und zentralen vegetativen Nervensystems. Ztschr. f. ges. exp. Med., 37 : 373.
- Dresel K. 1924. Die Funktionen eines Grosshirn- und Striatumlosen Hundes. Klin. Wochenschr., 49 : 2231.
- (Dresel K.) К. Дрезель. 1926. Заболевания вегетативной нервной системы. Перев. с нем., М.
- Dresel K. u. F. Lewy. 1921. Die zentralen Veränderungen beim diabetes mellitus und die Patophysiologie der Zuckerregulation. Berl. Klin. Wochenschr., 27 : 739.
- Dresel K. u. F. Lewy. 1922. Die Zuckerregulation bei Paralysis Agitans-Kranken. Ztschr. f. ges. exp. Med., 26 : 95.
- Drischel H. 1954. Zur Dynamik der Blutzuckerabläufe nach intravenöser Glukosestossbelastung an gesunden Menschen. Ztschr. f. ges. inn. Med., 9 : 471.
- (Drischel H.) Г. Дришель. 1960а. Регулирование уровня сахара в крови. В кн.: Процессы регулирования в биологии. Перев. с нем., Изд. иностр. лит., М.: 63.
- (Drischel H.) Г. Дришель. 1960б. Динамика регулирования вегетативных функций. В кн.: Процессы регулирования в биологии. Перев. с нем., Изд. иностр. лит., М.: 125.
- Drury D. R. 1929. Total surgical removal of liver in rabbits. Journ. Exp. Med., 49 : 759.
- Drury D. R. a. A. N. Wick. 1958. Epinephrine and carbohydrate metabolism. Amer. Journ. Physiol., 194 : 465.
- Drury D. R., A. N. Wick, B. B. Bancroft a. E. M. Mackay. 1951. Glucose utilization by the extrahepatic tissues. Amer. Journ. Physiol., 164 : 207.
- Dudley H. W. a. G. F. Marrian. 1923. The effect of insulin on the glycogen in the tissues of normal animals. Biochem. Journ., 17 : 435.
- Dulin W. E. a. R. L. Johnston. 1957. Studies concerning the role of the liver in the hypoglycemic response of animals to tolbutamide. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 177.
- Duncan L. J. P. 1956. The intravenous glucose tolerance test. Quart. Journ. Exp. Physiol., 41 : 85.
- Dunér H. 1953. The influence of the blood glucose level on the secretion of adrenaline and noradrenaline from the suprarenal. Acta Physiol. Scand., 28, Suppl.: 102.
- Dunér H. 1954. Effect of insulin hypoglycemia on secretion of adrenaline and noradrenaline from suprarenal of cat. Acta Physiol. Scand., 32 : 63.
- Dunn D. F., B. Friedmann, A. R. Maass, G. A. Reichard a. S. Weinhouse. 1957. Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs. Journ. Biol. Chem., 225 : 225.
- Dury A. 1950a. Changes in circulating eosinophiles and adrenal ascorbic acid concentration after agents altering blood sugar levels and after surgical conditions. Amer. Journ. Physiol., 163 : 96.
- Dury A. 1950b. The mechanism of insulin-induced eosinopenia in rats. Endocrinol., 47 : 387.
- Dworkin S. 1931. Insulin and heart rate after sympathectomy and vagotomy. Amer. Journ. Physiol., 96 : 311.

Eadie G. S.  
administ  
Physiol.  
Fekhard  
Beiträge  
Ectors L.  
and mot  
Edwards  
urine sug  
Ege R. 1920.  
229.  
Ege R. u. R.  
serum  
Eger W. 1  
im brau  
thol. A  
Eisner G.  
Glykosi  
Elias H.  
Über S  
Ellis S., F  
gic dif  
applica  
Med.,  
Ellis S.,  
blockad  
Biol.  
Elmandj  
L. Va  
after a  
crinol.  
Elrich H.  
riphera  
Ernst Z.  
zum  
exp.  
Ernst Z.  
Hyper  
Etcheve  
glycér  
126 :  
Etcheve  
foie o  
chien.  
Euler U  
durch  
deutu  
Euler U  
sekret  
Igél.  
Euler U.  
adren  
Evans C  
lism.  
Evans C  
doctri



- Eadie G. S. 1929. Comparison of glycogenolytic responses to epinephrine administered by subcutaneous and intravenous routes. *Amer. Journ. Physiol.*, 90 : 711.
- Eckhard C. 1869. Die Stellung der Nerven beim künstlichen Diabetes. *Beiträge zur Anat. u. Physiol.*, 4 : 3.
- Ectors L., N. L. Brookens a. R. W. Gerard. 1938. Autonomic and motor localization in the hypothalamus. *Arch. Neurol.*, 39 : 789.
- Edwards H. T., T. H. Richards a. D. B. Dill. 1931. Blood sugar, urine sugar and urine protein in exercise. *Amer. Journ. Physiol.*, 98 : 352.
- Ege R. 1920. Über die Restreduction des Blutes. *Biochem. Ztschr.*, 107/108 : 229.
- Ege R. u. R. Roche. 1920. On the residual reduction of the whole blood serum and corpuscles. *Skand. Arch. Physiol.*, 59 : 75.
- Eger W. 1942. Vergleichende Untersuchungen zum Glykogennachweis im braunen und weissen Fett und in der Leber. *Virchows Arch. f. Pathol. Anat.*, 309 : 607.
- Eisner G. u. O. Foster. 1921. Zur alimentären Hyperglykämie und Glykosurie. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 58 : 839.
- Elias H. 1913. Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. Über Säurediabetes. *Biochem. Ztschr.*, 48 : 120.
- Ellis S., H. L. Anderson Jr. a. M. C. Collins. 1953. Pharmacologic differentiation between epinephrine- and HGF hyperglycemias: application in analysis of cobalt-hyperglycemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 84 : 383.
- Ellis S., S. B. Beckett a. J. H. Boutwell. 1957. Dibenamine blockade of epinephrine and glucagon hyperkalaemias. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 94 : 343.
- Elmandjian F., E. T. Lamson, H. Freeman, R. Neria. L. Vajabedian. 1956. Excretion of epinephrine and norepinephrine after administration of insulin and methacholine. *Journ. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 16 : 876.
- Elrich H. a. R. Purnell. 1957. The response of kidney, liver and peripheral tissue to tolbutamide and insulin. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 38.
- Ernst Z. 1931. Resorptionsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate. (Beitrag zum Mechanismus der alimentären Hyperglykämie). *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 78 : 451.
- Ernst Z. u. G. Magassy. 1931. Zum Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 77 : 389.
- Etcheverry A. O. 1937a. Action de la vagotomie sur les courbes des glycémies produites par le glucose ou l'insuline. *Compt. rend. Soc. biol.*, 126 : 147.
- Etcheverry A. O. 1937b. Action de l'enervation du pancreas ou du foie ou du sympatectomie abdominale sur la glycoregulation chez le chien. *Compt. rend. Soc. biol.*, 126 : 149.
- Euler U. S. 1930. Studien über die Beeinflussung der Gewebsoxydation durch Adrenalin und Insulin mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Innervation. *Skand. Arch. f. Physiol.*, 59 : 123.
- Euler U. S. u. A. G. Holmquist. 1934. Tagesrythmik der Adrenalinsekretion und des Kohlenhydratstoffwechsels beim Kaninchen und Igel. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 234 : 210.
- Euler U. S. a. R. Luft. 1952. Effect of insulin on urinary excretion of adrenalin and noradrenalin. *Metabolism*, 1 : 528.
- Evans G. 1935. The adrenal cortex and endogenous carbohydrate metabolism. *Amer. Journ. Physiol.*, 113 : 39.
- Evans G. 1941. Effect of adrenalectomy on carbohydrate metabolism. *Endocrinol.*, 29 : 731.



- Evans H. M., K. Meyer, M. E. Simpson a. F. L. Reichert. 1931. Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with hypophyseal growth hormone. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 29 : 857.
- Evans M. A. a. R. E. Haist. 1951. Effect of administration of relatively large amounts of insulin of growth of the islets of Langerhans. Amer. Journ. Physiol., 167 : 176.
- Falkmer S. 1961. Experimental diabetes research in fish. Acta Endocrinol., Suppl. : 59.
- Falta W. 1936. Über Insulingewöhnung. Wien. Klin. Wochenschr., 49 : 367.
- Fanard L. et A. Ranc. 1921. Sugar in the blood of the dogfish and the sandshark. Amer. Journ. Physiol., 55 : 349.
- Farkuhar J. W. 1954. Control of the blood sugar level in the neonatal period. Arch. Dis. Childhood, 29 : 519.
- Fashena G. I. 1933. On the nature of saccharine fraction of human blood. Journ. Biol. Chem., 100 : 357.
- Faust R. G. 1960. Monosaccharide penetration into human red blood cells by an altered diffusion mechanism. Journ. Cell. a. Comp. Physiol., 56 : 103.
- Fazekas J. F. a. H. E. Himwich. 1941. The significance of a pathway of carbohydrate breakdown not involving glycolysis. Journ. Biol. Chem., 139 : 971.
- Feldberg W. 1945. Synthesis of acetylcholine by tissue of the central nervous system. Journ. Physiol., 103 : 367.
- Feldman W. M. 1920. The principles of antenatal and postnatal child physiology. London a. New York.
- Feller D. D., I. L. Chaikoff, E. H. Strisower a. G. L. Searle. 1951. Glucose utilization in the diabetic dog, studied with C<sup>14</sup> glucose. Journ. Biol. Chem., 188 : 865.
- Ferner H. 1952. Das Inselsystem des Pankreas. G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Ferner H. 1955. Neuere Auffassungen über die Rolle des Inselapparates beim Diabetes mellitus. Münch. Med. Wochenschr., 51 : 1730.
- Ferner H. u. W. Runge. 1956. Die Langerhanschen Inseln von Diabetikern nach Behandlung mit dem oralen Antidiabetikum BZ 55. Deutsch. Med. Wochenschr., 81 : 331.
- Fischler F. u. A. Schrötter. 1935. Hat Saccharin bei seiner oralen Anwendung Einfluss auf den Blutzucker? Deutsch. Med. Wochenschr., 61 : 1354.
- Fisher A. M. a. D. A. Scott. 1934. Insulin content of pancreas in cattle of various ages. Journ. Biol. Chem., 106 : 305.
- Fisher R. B. a. D. B. Lindsay. 1954. Insulin and penetration of galactose into perfused rat heart. Journ. Physiol., 124 : 20.
- Florkin M. 1936. Sur la glycémie plasmatique vraie d'un sélacien. (Scyllium canicula). Bull. Acad. Belg. Cl. Sci., V, 22 : 1185.
- (Florkin M.) Флоркэн. 1947. Биохимическая эволюция. Перев. с франц., Изд. иностр. лит., М.
- Florkin M. 1960. Blood Chemistry. In: The Physiology of Crustaceans. Ed. by T. H. Waterman, Acad. Press, New York a. London: 141.
- Florkin M. et G. Duchâteau. 1939. La glycémie de l'Ecrivisse après l'injection de l'adrénaline ou insuline. Compt. rend. Soc. biol., 132 : 484.
- Foà P. P. 1956. The control of the secretory activity of the islets of Langerhans. Ciba Found. Coll. Endocrinol., 9 : 55.
- Foà P. P., G. Galansino a. G. Pozza. 1957. Glucagon, a second pancreatic hormone. Rec. Progr. Hormone Res., 13 : 473.



- Foà P. P., E. B. Magid, M. D. Glassman a. H. R. Weinstein. 1953. Anterior pituitary growth hormone (STH) and pancreatic secretion of glucagon (HGF). *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 83 : 758.
- Foà P. P., L. Santomaria, H. R. Weinstein, S. Berger et J. A. Smith. 1952. Secretion of the hyperglycemic-glycogenolytic factor in normal dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 171 : 32.
- Foà P. P., H. R. Weinstein a. J. A. Smith. 1949. Secretion of insulin and of hyperglycemic substance studied by means of pancreatic-femoral crosscirculation experiments. *Amer. Journ. Physiol.*, 157 : 197.
- Fodden J. H. 1958. The effects of hormones upon hepatic glycogenesis. *Arch. Pathol.*, 66 : 10.
- Foglia V. I. 1942. Masa hepática e intensidad de las diabetes pancreática e hipofisaria. *Rev. Soc. argent. biol.*, 18 : 5.
- Foglia V. I., E. M. Wagner, M. de Barros y. M. Marques. 1955. La diabetes por pancreatectomia en la tortuga normal e hipofisopriva. *Rev. Soc. argent. biol.*, 31 : 87.
- Folin O. a. A. Svedberg. 1930. Diffusible non-protein constituents of blood and their distribution between plasma and corpuscles. *Journ. Biol. Chem.*, 88 : 715.
- Folin O., H. Trimble a. H. Newman. 1927. The distribution and recovery of glucose injected in animals. *Journ. Biol. Chem.*, 75 : 263.
- Folin O. a. H. Wu. 1920. A system of blood analysis; a simplified and improved method for determination of sugar. *Journ. Biol. Chem.*, 41 : 367.
- Forsgren E. 1928. On relationship between formation of bile and glycogen in liver of rabbit *Skand. Arch. Physiol.*, 53 : 137.
- Frank E., E. Hartmann u. M. Nothmann. 1925. Über Glykogenanreicherung in der Leber hungernden Normaltiere unter dem Einfluss des Insulins. *Klin. Wochenschr.*, 4 : 1067.
- Frank E., M. Nothmann u. A. Wagner. 1926. Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klin. Wochenschr.*, 5 : 2100.
- Frank E., M. Nothmann u. A. Wagner. 1928. Über die experimentelle und klinische Wirkung des Dodekamethylenguanids. *Klin. Wochenschr.*, 7 : 1996.
- Frawley T. F., S. Segal, M. M. Camusa, J. Foley. 1957. A concept of the mechanism of sulfanylurea induced hypoglycemia based on studies of glucose and pentose disposition in man. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 81.
- Frawley T. F., T. F. Shelley a. J. W. Runyan, Jr. 1959. Further studies on the significant role of the liver in sulfanylurea hypoglycemia. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 82 : 460.
- French E. B. a. R. Kilpatrick. 1955. Role of adrenaline in hypoglycaemic reactions in man. *Clin. Sci.*, 14 : 639.
- Freund H. u. F. Marchand. 1914. Über die Wirkungen des Zuckerstiches nach Nebennierenextirpation. *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 76 : 324.
- Fritz I. B., J. Shotton, J. V. Morton a. R. Levine. 1957. Effects of epinephrine and insulin on glucose disappearance in eviscerated dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 189 : 57.
- Fritz I. B., M. Weinstein, J. V. Morton a. R. Levine. 1957. The effects of carbutamide (BZ 55) on blood sugar levels of depancreatized dogs given insulin. *Endocrinol.*, 60 : 76.
- Froesh E. K. a. A. E. Renold. 1956. Specific enzymatic determination of glucose in blood and urine using glucose oxidase. *Diabetes*, 5 : 1.







- Gilmour D. 1961. Biochemistry of insects. Acad. Press, New York a. London.
- Ginsburg J. a. A. Paton. 1956. Effects of insulin after adrenalectomy. *Lancet*, 2 : 491.
- Glickman N. a. E. Gellhorn. 1938. The effect of oxygen deficiency on the sensibility of rats to insulin. *Amer. Journ. Physiol.*, 121 : 358.
- Goa J. 1955. On protein-bound carbohydrates in human serum. *Scand. Journ. Clin. u. Lab. Invest.*, 7, Suppl. : 22.
- Goetz F. C. a. R. H. Egdahl. 1958. Direct demonstration of insulin release from pancreas by tolbutamide. *Feder. Proc.*, 17 : 55.
- Goldblatt M. W. 1929. The action of insulin in normal young rabbits. *Biochem. Journ.*, 23 : 83.
- Golden W. R. C. a. C. N. H. Long. 1942. The influence of certain hormones on the carbohydrate levels of the chick. *Endocrinol.*, 30 : 675.
- Goldfarb W. a. J. Wortis. 1941. Availability of sodium pyruvate for human brain oxydations. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 46 : 121.
- Goldstein M. S., W. L. Henry, B. Huddleston a. R. Levine. 1953. Action of insulin on transfer of sugars across cell barriers. *Amer. Journ. Physiol.*, 173 : 207.
- Goldstein M. S., V. Mullick, B. Huddleston a. R. Levine. 1953. Action of muscular work on transfer of sugars across cell barriers. *Amer. Journ. Physiol.*, 173 : 212.
- Goodale W. T., R. E. Olson a. D. B. Hackel. 1951. The effect of mild diabetes and insulin on heart muscle metabolism in man. *Journ. Clin. Invest.*, 30 : 642.
- Goodwin R. F. W. 1956. Division of the common mammals into two groups according to the concentration of fructose in the blood of the foetus. *Journ. Physiol.*, 132 : 146.
- Gournay J. J. et A. Le Grand. 1925. Etudes experimentales sur le diabete insipide infundibulaire et le diabete sucre tuberien. *Annal. de Med.*, 18 : 434.
- Gradinescu A. et I. Marcu. 1927. L'action de l'ephedrine sur la tension sanguine des Chiens decapsules. *Compt. rend. Soc. biol.*, 96 : 77.
- / Grady H. J. a. M. A. Lamar. 1959. Glucose determination by automatic chemical analysis. *Clin. Chemistry*, 5 : 542.
- Grafe E. u. F. Maythaler. 1927. Beiträge zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. I Mitt. Der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe. *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 125 : 181.
- Grafe E. u. F. Maythaler. 1928. Beiträge zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion II Mitt. Die Wirkung Kohlenhydraten (ausser Traubenzucker) auf die Insulinabgabe. *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 131 : 80.
- Grattan J. F., H. Jensen a. D. J. Ingle. 1941. Effect of pituitary adrenocorticotropic hormone and of corticosterone acetate on insulin hypoglycemia and liver glycogen in adrenalectomized mice. *Amer. Journ. Physiol.*, 134 : 8.
- Gray I. E. 1928. The effect of insulin on the blood sugar of fishes. *Amer. Journ. Physiol.*, 84 : 566.
- Gray I. E. a. F. G. Hall. 1930. Blood sugar and activity in fishes with notes on the action of insulin. *Biol. Bull.*, 58 : 217.
- Greenberg D. M. (ed.) 1960. Metabolic pathways, I. Acad. Press, New York.
- Greenwood C. T. a. D. J. Manners. 1957. The alkali-stability and molecular size of glycogens. *Proc. Chem. Soc.* : 26.
- Greving R. 1923. Zur Anatomie, Physiologie und Pathologie der vegetativen Zentren in Zwischenhirn. *Ergebn. Anat. u. Entwickl.*, 24 : 348.



- Greving R. 1931. Physiologie und Pathologie der vegetativen Zentren im Zwischenhirn. In: Müller's Lebensnerven und Lebenstrieb. Berlin.
- Griffith F., A. Omachi, I. Lochwood a. T. Loomes. 1947. The effect of intravenous adrenalin on blood flow sugar relation, lactate output and respiratory metabolism of peripheral (leg) tissues on the anesthetized cat. Journ. Physiol., 149: 64.
- Groen J., H. Geld, R. E. Bolinger a. A. F. Willebrands. 1958. The anti-insulin effect of epinephrine. Its significance for the determination of serum insulin by the rat diaphragm method. Diabetes. 7: 272.
- Groen J., C. E. Kamminga, A. F. Willebrands a. J. R. Blickman. 1952. Evidence for presence of insulin in blood serum. Method for approximate determination of insulin content of blood. Journ. Clin. Invest., 31: 97.
- Grošelj V. 1959. Die Vorteile der Intravenösen Glukosebelastung und ihre klinische Bedeutung. Acta medica jugoslavica, 13: 56.
- Guelin-Schedrina A. 1936. Fonction glycogénique du foie chez l'embryon de poulet. Compt. rend. Soc. biol., 121: 144.
- Haarmann W. u. E. Schröder. 1938. Über die Umwandlung von Fett in Zucker. II. Biochem. Ztschr., 296: 35.
- Haft D. a. L. L. Miller. 1958. Alloxan diabetes and demonstrated direct action of insulin on metabolism of isolated perfused rat liver. Amer. Journ. Physiol., 192: 33.
- Hagedorn H. C. u. B. N. Jensen. 1923. Zur Microbestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. Biochem. Ztschr., 135: 46.
- Hagerman D. D., J. Roux, C. A. Villee. 1959. Studies of the mechanism of fructose production by human placenta. Journ. Physiol., 146: 98.
- Hagerman D. D. a. C. A. Villee. 1952. The transport of fructose by human placenta. Journ. Clin. Invest., 31: 911.
- Haist R. E. 1949. Symposium on diabetes mellitus; studies in experimental diabetes. Amer. Journ. Med., 7: 585.
- Haldane J. Sc. 1917. Organism and environment as illustrated by the physiology of breathing. New Haven.
- Hall F. G., J. E. Gray a. S. Lepkovsky. 1926. The influence of asphyxiation on the blood constituents of marine fishes. Journ. Biol. Chem., 67: 549.
- Haller H. u. S. E. Strauzenberg. 1959. Perorale Diabetestherapie unter besonderer Berücksichtigung der Sulfonylharnstoffe. Leipzig.
- Hampton A. G., W. B. Hunt, H. B. Mühlholland. 1956. Insulin resistance. Journ. Amer. Med. Assoc., 161: 788.
- Hanan E. 1925. Experimental hypoglycemia and hyperglycemia in the chick embryo. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 22: 501.
- Hard W. L., O. E. Reynolds a. M. Winbury. 1944. Carbohydrate, fat and moisture relationships in pregnant, foetal and newborn guinea pig. Journ. Exp. Zool., 96: 189.
- Harris G. W. 1948. Neural control of pituitary gland. Physiol. Rev., 28: 139.
- Harris G. W. 1949. Relationship of nervous system to neurohypophysis and adenohypophysis. Journ. Endocrinol., 6: XVII.
- Harrison D. C. 1931. Glucose dehydrogenase: a new oxidizing enzyme from animal tissues. Biochem. Journ., 25: 1016.
- Harrop G. A. a. E. M. Benedict. 1922—1923. The role of phosphate and potassium in carbohydrate metabolism following insulin. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 20: 430.
- Hartman A. F. a. J. C. Jaudon. 1937. Hypoglycemia. Journ. Pediatr., 11: 1.

Harvey S.  
of epineph  
104: 363.  
Hastings A.  
nold.  
metabol  
Haunz E. A.  
with auto  
Hausberge  
in guinea  
glucose, r  
Endocrin  
Hechter O.  
sugar con  
in vitro.  
Hédou L. c  
en glyco  
sous l'in  
14: 548.  
Hejninge  
xed gly  
Heller H.  
Med. Sc  
Helmreich  
II. The  
Biol. Ch  
Hemmings  
Scand. A  
Hemmings  
Skand. A  
Hernande  
on the ig  
Hers H. G.  
Hess W. 193  
Physiol  
Hess W. u  
kreas. Z  
Hetenyi  
zuckers  
Hiller A.  
ducing  
Hiller F.  
Münch.  
Hiller F.  
metabo  
919.  
Hiller F.  
sugar r  
22: 90  
Himswo  
and ac  
Himswo  
insulin  
230: 1  
Himswo  
causes



- Harvey S. C., C. I. Wang a. M. Nickerson. 1952. Blockade of epinephrine-induced-hyperglycemia. Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 104 : 363.
- Hastings A. B., C. T. Teng, F. B. Nesbett a. A. E. Renold. 1952. Further observations on potassium and carbohydrate metabolism. Feder. Proc., 11 : 227.
- Hauenz E. A. 1949. Present status of insulin resistance. Report of a case with autopsy. Arch. internal Med., 83 : 515.
- Hausberger F. X. a. A. J. Ramsay. 1953. Steroid diabetes in guinea pigs; effects of cortisone administration on blood- and urinary glucose, nitrogen excretion, fat deposition, and islets of Langerhans. Endocrinol., 53 : 423.
- Hechter O., R. Levine a. S. Soskin. 1941. Relationship between sugar concentration and glycogenetic action of insulin on rat diaphragm in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 46 : 390.
- Hédon L. et A. Loubatières. 1938. Augmentation de la teneur en glycogène du foie chez le chien dépancréaté et chez le chien normal sous l'influence de l'insuline. Ann. Physiol. et Physicochim. biol., 14 : 548.
- Hejninger A. J. M. K. 1957. The influence of insulin on free and fixed glycogen. Biochem. Journ., 65 : 111.
- Heller H. 1936. Sugar output of liver under normal conditions. Acta Med. Scand., 90 : 489.
- Helmreich E. a. C. F. Cori. 1957. Studies of tissue permeability. II. The distribution of pentoses between plasma and muscle. Journ. Biol. Chem., 224 : 663.
- Hemmingsen A. M. 1924a. The blood sugar of some invertebrates. Scand. Arch. Physiol., 45 : 204.
- Hemmingsen A. M. 1924b. Blood sugar regulation in the crayfish. Skand. Arch. Physiol., 46 : 51.
- Hernandez T. a. R. A. Coulson. 1951. Biochemical studies on the iguane. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 76 : 175.
- Hers H. G. 1957. Le métabolisme du fructose. Brussels.
- Hess W. 1936. Hypothalamus und die Zentren des autonomen Nervensystems: Physiologie. Arch. Psychiatr., 104 : 548.
- Hess W. u. L. Pollak. 1926. Zur Kenntnis der Innervation des Pankreas. Ztschr. f. ges. exp. Med., 48 : 724.
- Hetenyi G. 1954. Die Kompensatorische Bedeutung des hohen Blutzuckers. Acta med. Akad. Sci. hung., 6 suppl., 1 : 61.
- Hiller A., G. A. Linder. a. D. D. Van-Slyke. 1925. Reducing substances of blood. Journ. Biol. Chem., 64 : 625.
- Hiller F. 1930. Zur Frage des Zuckerzentrums in der Medulla Oblongata. Münch. Med. Wochenschr., 77 : 836.
- Hiller F. a. R. Grinker. 1929. The nervous regulation of sugar metabolism. II. Experimental studies. Arch. Neurol. Psychiatr., 22 : 919.
- Hiller F. a. A. Tannenbaum. 1929. The nervous regulation of sugar metabolism. I. Experimental studies. Arch. Neurol. Psychiatr., 22 : 901.
- Himsworth H. P. 1934. Dietetic factors influence the glucose tolerance and activity of insulin. Journ. Physiol., 81 : 29.
- Himsworth H. P. 1936. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes. Lancet, 230 : 127.
- Himsworth H. P. 1949. The syndrome of diabetes mellitus and its causes. Lancet, 256 : 465.



- Himsworth H. P. a. R. B. Kerr. 1939. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. Clin. Sci., 4 : 119.
- Himsworth H. P. a. D. B. Scott. 1938. The action of adrenaline in accelerating the removal of the blood sugar by the peripheral tissues. Journ. Physiol., 93 : 159.
- Himwich H. E. 1951. Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore.
- Himwich H. E., Z. Hadidian, I. F. Fazekas a. H. Hoagland. 1939. Cerebral metabolism and electrical activity during insulin hypoglycemia. Amer. Journ. Physiol., 125 : 578.
- Himwich H. E. a. A. D. Keller. 1930. Effect of stimulation of hypothalamus on blood glucose. Amer. Journ. Physiol., 93 : 658.
- Himwich H. E. a. L. H. Nahum. 1932. Respiratory quotient of brain. Amer. Journ. Physiol., 101 : 446.
- Hirsch O. 1932. Blutzuckerbelastungsproben zur blutchemischen Fundierung der Körperbautypen. Ztschr. f. ges. Neurol. Psychiatr., 140 : 710.
- Hirsch O. 1935a. Variations individuelles au cours de l'hyperglycémie alimentaire provoquée, leur rapport avec différentes constitutions physiques. Compt. rend. Soc. biol., 118 : 704.
- Hirsch O. 1935b. Le comportement de la glycémie après injection d'adrenaline, après injection d'insuline et après injection d'adrenaline et d'insuline associées chez des individus de constitution physique différente. Compt. rend. Soc. biol., 118 : 706.
- Hoet I. P. a. H. Ernould. 1930. On the nervous control of insulin secretion. Journ. Physiol., 70 : 2P.
- Hoet P. a. J. Tyberghein. 1951. Action physiologique du nerf splanchnique sur le métabolisme des hydrates de carbone. Arch intern. Pharmacodyn. et Therap., 86 : 236.
- Hogben L. T. a. F. A. E. Crew. 1923. Studies on internal secretion. II. Endocrine activity in foetal and embryonic life. Brit. Journ. Exp. Biol., 1 : 1.
- Höglér F. u. F. Zell. 1934a. Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. IX Mitt. Über das Verhalten der Nüchternblutzuckers nach Ausschaltung verschiedener Hirnabschnitte. Ztschr. f. ges. exp. Med., 92 : 193.
- Höglér F. u. F. Zell. 1934b. Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. X Mitt. Über den Einfluss der Ausschaltung verschiedener Abschnitte des Zentralnervensystems auf die alimentäre Hyperglycämie nach Zufuhr von Körpereigenzucker. Ztschr. f. ges. exp. Med., 92 : 211.
- Holland G., K. Hinsberg. G. Kohls u. V. Nickel. 1934. Die Blutzuckersenkende Wirkung einer Eidotterfraction. Ztschr. f. ges. exp. Med., 93 : 62.
- Holmberg N. G., B. Kaplan, M. J. Karvonen, J. Lind a. M. Malm. 1956. Permeability of human placenta to glucose, fructose and xylose. Acta Physiol. Scand., 36 : 291.
- Holobut W. et I. Hoffmann. 1933. Influence du courant constant sur le centre glyco-régulateur bulbaire. Compt. rend. Soc. biol., 112 : 931.
- Holt C. et L. Holt. 1957. Pancréas endocrine et antidiabétique par voie orale. Ann. endocrinol., 18 : 171.
- Holt C., L. Holt, B. Kröner a. J. Kühnau. 1954. Chemische Ausschaltung der A-Zellen der Langerhanschen Inseln. Naturwiss., 41 : 166.
- Holt C., L. Holt, B. Kröner a. J. Kühnau. 1956. Metabolic effects of  $\alpha$ -cell destruction. Ciba Found. Coll. Endocrinol., 9 : 14.
- Holzbauer M. a. M. Vogt. 1954. The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycaemia. Brit. Journ. Pharmacol., 9 : 249.
- Höpker W. 1954. Die Wirkung des Glukosemangels. Leipzig.



- H ö p k e r W. 1956. Zur Theorie der diabetischen Stoffwechselstörung. Halle.
- H o p k i n s o n L. a. M. K e r b y. 1955. The interaction of insulin, oestrone and progesterone on the metabolism of isolated rat uterus. Journ. Physiol. (London), 128 : 113.
- H o u s s a y B. A. 1936. Carbohydrate metabolism. New England Journ. Med., 214 : 971.
- H o u s s a y B. A. 1950. Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism and on diabetes. Amer. Journ. Med. Sci., 219 : 353.
- H o u s s a y B. A. 1959. Comparative physiology of the endocrine pancreas. In: Comparative endocrinology. Ed. by A. Corbman., New York a. London : 639.
- H o u s s a y B. A. a. E. A n d e r s o n. 1949. Diabetogenic action of purified anterior pituitary hormones. Endocrinol., 45 : 627.
- H o u s s a y B. A. u. A. B i a s o t t i. 1931a. Hypophysektomie und Pankreasdiabetes bei der Kröte. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 227 : 239.
- H o u s s a y B. A. u. A. B i a s o t t i. 1931b. Pankreasdiabetes und Hypophyse beim Hund. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 227 : 664.
- H o u s s a y B. A. et A. B i a s o t t i. 1933. Hypophyse et diabète pancréatique chez les batraciens et les reptiles. Compt. rend. Soc. biol., 113 : 469.
- H o u s s a y B. A. et A. B i a s o t t i. 1936. Rôle de l'hypophyse et de la surrénale dans le diabète pancréatique du crapaud. Compt. rend. Soc. biol., 123 : 497.
- H o u s s a y B. A., A. B i a s o t t i et C. T. R i e t t i. 1932. Action diabétogène de l'extrait anté-hypophysaire. Compt. rend., Soc. biol., 111 : 479.
- H o u s s a y B. A. y. L. G i u s t i. 1930. Function sexual, hypophysis et hypothalamo en el sapo. Rev. Soc. argent. biol., 6 : 146.
- H o u s s a y B. A. et L. F. L e l o i r. 1935. Action diabétogène anterohypophysaire indépendante des surrénales. Compt. rend. Soc. biol., 120 : 670.
- H o u s s a y B. A., I. T. L e w i s et V. G. F o g l i a. 1929a. Influence de l'énervation du pancréas sur les variations de la glycémie produite par l'injection de glucose. Compt. rend. Soc. biol., 100 : 144.
- H o u s s a y B. A., I. T. L e w i s et V. G. F o g l i a. 1929b. Action compensatrice ou préventive de la greffe pancréatique sur la glycémie diabétique ou normale. Compt. rend. Soc. biol., 100 : 140.
- H o u s s a y B. A., I. T. L e w i s et V. G. F o g l i a. 1929c. Action de la greffe pancréatique sur les variations de la glycémie produite par l'injection de glucose. Compt. rend. Soc. biol., 100 : 142.
- H o u s s a y B. A., I. T. L e w i s et E. A. M o l i n e l l i. 1924. Action d'insuline sur la secretion d'adrenaline. Compt. rend. Soc. biol., 91 : 1011.
- H o u s s a y B. A., J. T. L e w i s a. E. A. M o l i n e l l i. 1928a. Etude sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de surrenales. Compt. rend. Soc. biol., 99 : 1403.
- H o u s s a y B. A., J. T. L e w i s a. E. A. M o l i n e l l i. 1928b. Etude sur l'hyperglycémie consécutive à l'injection de morphine. Rôle de l'innervation hépatique. Compt. rend. Soc. biol., 99 : 1411.
- H o u s s a y B. A. et M. A. M a g e n t a. 1925. Sensibilité des Chiens hypophysectomisés à l'égard de l'insuline. Compt. rend. Soc. biol., 92 : 822.
- H o u s s a y B. A., P. M a z z o c c o et C. T. R i e t t i. 1925. Action de l'insuline sur les crapauds hypophysectomisés ou porteurs de lésion infundibulotubérienne. Compt. rend. Soc. biol., 93 : 968.



- Houssay B. A. et E. Molinelli. 1924. Secretion de l'adrenaline produite par la piqure ou l'excitation electrique du bulbe. Compt. rend. Soc., biol., 91 : 1045.
- Houssay B. A. y. E. Molinelli. 1925. Centro adrenalino-secre-tione hipotalamico. Rev. Soc. argent. biol., 7 : 600.
- Houssay B. A. a. J. C. Penhos. 1960. Pancreatic diabetes and hypo-physectomy in the snake *Xenodon merremii*. Acta Endocrinol., 35 : 313.
- Houssay B. A., J. C. Penhos, N. Teodosio, J. Bowkett a. J. Apfelbaum. 1959. Action of the hypoglycemic sulfonyl com-pounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals. Ann. NY. Acad. Sci., 81 : 12.
- Houssay B. A., J. C. Penhos, E. Uργοiti, N. Teodosio, J. Apfelbaum a. J. Bowkett. 1957. The role of insulin in the action of the hypoglycemic sulfonyl compound. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 25.
- Huggett A. S. G. 1954. The transport of lipids and carbohydrates across the placenta. Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 19 : 82.
- Huggett A. S. G. 1959. Comparative foetal blood sugars. Journ. Physiol., 146 : 53P.
- Huggett A. S. G., F. L. Warren a. V. Warren. 1951. The origin of the blood fructose of the foetal sheep. Journ. Physiol., 113 : 258.
- Hupburn J. a. I. K. Latchford. 1922. Effect of insulin (pancreatic extract) on the sugar consumption of the isolated surviving rabbit heart Amer. Journ. Physiol., 62 : 177.
- Huycke E. J. a. P. Kruhöfffer. 1955. Effects of insulin and muscu-lar exercise upon the uptake of hexoses by muscle cells. Acta Physiol. Scand., 34 : 232.
- Ingle D. J., C. H. Li a. H. M. Evans. 1946. Effect of adrenocorti-cotrophic hormone on urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitrogen and glucose in normal rats. Endocrinol., 39 : 32.
- Ingle D. J. a. I. E. Nezamis. 1949. Effect of epinephrine upon the tolerance of the eviscerated rat for glucose. Amer. Journ. Physiol., 156 : 361.
- Ingle D. J., M. C. Prestrud, J. Nezamis a. M. Kuizenga. 1947. Effect of adrenal cortex extract upon the tolerance of the eviscerated rat for intravenously administered glucose. Amer. Journ. Physiol., 150 : 423.
- Ingle D. J., R. Sheppard, I. S. Evans a. M. H. Kuizenga. 1945. Comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in rat. Endocrinol., 37 : 341.
- Isenschmidt R. u. L. Krehl. 1912. Über den Einfluss des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., 70 : 109.
- Issekutz B. u. J. Szende. 1934. Die Wirkung des Insulins auf die Zuckerproduktion der überlebenden Froschleber. Biochem. Ztschr., 272 : 412.
- Jarisch A. 1914. Über den Mechanismus der Piqure-Glycosurie. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 158 : 478.
- Johlin I. M. 1944. Influence of atmosphere and temperature upon reac-tion of rabbits to insulin. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 55 : 122.
- Jordan P. 1928. Über die Bedeutung des embryonalen Glykogens, ins-besondere für das Wachstum. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat., 6 : 558.
- Jost A. 1953. Problem of fetal endocrinology. Rec. Progr. Hormon. Res., 8 : 379.
- Jost A. 1954. Hormonal factors in the development of the fetus. Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 19 : 167.

Kabat H. 1935. effect  
Kahlson R. in a sy  
Kahn R. ges  
Karplus Mitt. Z 129 : 1  
Karvone guinea  
Kausch Gänse 37 : 27  
Kato M. interac fused l  
Keilin D. Bioche  
Keller A. lowing  
Keller A. mental  
Kennard Effect and ac  
Kerr S. the br on the Biol.  
Kerr S. hydrac acid and b  
Khalil II. Ef tolera 42 : 3  
Kibler nase) Med.  
Kierme vergl  
Kimbal creas 58 : 3  
Kipnis signif Acad  
Kisch Ztsch  
Kisch den  
Klein Cher



- Kabat H., B. I. Anson, H. W. Magoun a. I. W. Ranson. 1935. Stimulation of the hypothalamus with special reference to its effect on gastrointestinal motility. Amer. Journ. Physiol., 112 : 214.
- Kahlson G. a. F. C. MacIntosh. 1939. Acetylcholine synthesis in a sympathetic ganglion. Journ. Physiol., 96 : 277.
- Kahn R. H. 1912. Weitere Studien über die Nebennieren. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 146 : 578.
- Karplus I. P. u. A. Kreidl. 1909. Gehirn und Sympathicus. I. Mitt. Zwischenhirn und Halssympathicus. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 129 : 138.
- Karvonen M. J. u. N. Räihä. 1954. Permeability of placenta of guinea pig to glucose and fructose. Acta Physiol. Scand., 31 : 194.
- Kausch W. 1896. Ueber den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänse) nach Pankreasextirpation. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 37 : 274.
- Kato M. a. M. Nacamo. 1932. On the effect of ephedrine and its interaction with adrenaline on the glucose output by isolated and perfused liver. Folia Pharmacol. Japan., 14 : 23. Ref.: Ber. 70 : 602, 1933.
- Keilin D. a. E. F. Hartree. 1952. Specificity of glucose oxidase. Biochem. Journ., 50 : 331.
- Keller A. D. 1939. Hypoglycemic and increased insulin sensitivity following hypothalamic lesions. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 42 : 875.
- Keller A. D. a. W. Noble. 1935. Hypoglycemia following experimental hypothalamic lesions. Amer. Journ. Physiol., 113 : 80P.
- Kennard M. A., C. W. Hampel a. M. D. Willner. 1947. Effect of frontal lobectomy on blood sugar of normal cats and monkeys and adrenal denervated cats. Amer. Journ. Physiol., 149 : 246.
- Kerr S. E. a. M. Ghantus. 1936. The carbohydrate metabolism of the brain. II. The effect of varying the carbohydrate and insulin supply on the glycogen, free sugar and lactic acid in mammalian brain. Journ. Biol. Chem., 116 : 9.
- Kerr S. E., C. W. Hampel a. M. Ghantus. 1937. The carbohydrate metabolism of brain. IV. Brain glycogen, free sugar and lactic acid as affected by insulin in normal and adrenal-inactivated cats, and by epinephrine in normal rabbits. Journ. Biol. Chem., 119 : 405.
- Khalil F. a. M. Yanni. 1959. Studies on carbohydrates in reptiles. II. Effect of temperature, hepatectomy and pancreatectomy on glucose tolerance test and on tissue glycogen in uromastix. Ztschr. vergl. Physiol., 42 : 393.
- Kibler R. F. a. G. Gordon. 1956. Effect of tolyl-sulfonylurea (ornase) on net splanchnic glucose production in man. Journ. Lab. Clin. Med., 48 : 824.
- Kiermeir A. 1940. Über den Blutzucker der Süßwasserfische. Ztschr. vergl. Physiol., 27 : 460.
- Kimball C. P. a. J. R. Murlin. 1923. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. Journ. Biol. Chem., 58 : 337.
- Kipnis D. M. 1959. Regulation of glucose uptake by muscle: functional significance of permeability and phosphorylating activity. Ann. NY. Acad. Sci., 82 : 354.
- Kisch B. 1929a. Blutzuckeruntersuchungen bei Selachiern. Biochem. Ztschr., 211 : 276.
- Kisch B. 1929b. Der Gehalt des Blutes einiger Wirbelloser an reduzierenden Substanzen. Biochem. Ztschr., 211 : 292.
- Klein I. B. 1944. Oxidation of fructose by brain in vitro. Journ. Biol. Chem., 153 : 295.



- Kleinholz L. H. a. B. C. Little. 1949. Studies in the regulation of blood-sugar concentration in crustaceans. I. Normal values and experimental hyperglycemia in *Libinia emarginata*. Biol. Bull., 96 : 218.
- Klinghoffer K. A. 1935. Permeability of the red cell membrane to glucose. Amer. Journ. Physiol., 111 : 231.
- Klinghoffer K. A. 1940. Distribution of glucose between cells and serum: further experiments with high concentrations of glucose. Amer. Journ. Physiol., 130 : 89.
- Köhler A. 1932. Der Blutzuckerspiegel während der Neugeborenenperiode und seine Beziehungen zum physiologischen Gewichtsverlust. Arch. Gynäkol., 149 : 421.
- Kolmer J. A. 1949. Clinical diagnosis by laboratory examinations. New York.
- Komrad E. L. a. E. K. Loëw. 1951. Inhibition of epinephrine induced hyperglycemia with adrenergic blocking drugs. Amer. Journ. Physiol., 165 : 65.
- Komrower G. M. 1954. Blood sugar levels in babies born of diabetic mothers. Arch. Diseases. Childhood, 29 : 28.
- König A. 1953—1954. Beitrag zur Frage der Blutzuckerregulation nach intravenöser Dextrosebelastung. Wissenschaftl. Ztschr. Univ. Greifswald, Math-naturw. Reihe, 3 : 585.
- Königsberg I. R. 1954. The effects of early pituitary removal by «decapitation» on carbohydrate metabolism in the chick embryo. Journ. Exp. Zool., 125 : 151.
- Koppányi T., A. C. Ivy, A. L. Tatum a. F. T. Young. 1926. The absence of permanent diabetes following pancreatectomy in the domestic fowl. Amer. Journ. Physiol., 76 : 212.
- Kosaka T. 1933. The control of the insulin output of the pancreas. Journ. Physiol., 79 : 416.
- Krahl M. E. 1951. The effect of insulin and pituitary hormones on glucose uptake in muscle. Ann. NY. Acad. Sci., 54 : 649.
- Krahl M. E. a. J. Bornstein. 1954. Inhibition of glucose use in muscle extracts by lipoproteins. Nature (London), 173 : 949.
- Krahl M. E. a. C. F. Cori. 1947. The uptake of glucose by the isolated diaphragm of normal, diabetic and adrenalectomized rats. Journ. Biol. Chem. 170 : 607.
- Kracht J. 1954. Glukagon und Insel-apparat (Histometrische Ergebnisse). Naturwissensch., 41 : 336.
- Krebs H. A. 1954. Consideration concerning the pathways of synthesis in living matter. Synthesis of glycogen from noncarbohydrate precursors. Bull. Johns Hopkins Hosp., 95 : 19.
- Krebs H. A. a. L. V. Eggleston. 1938. The effect of insulin on oxidations in isolated muscle tissue. Biochem. Journ., 32 : 913.
- Kronenberg F. u. P. Radt. 1927. Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie nach Versuchen mit Lävulosefütterung. Biochem. Ztschr., 190 : 161.
- Külz R. 1886. Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens. Ztschr. Biol., 22 : 161.
- Kun E. a. I. Horvath. 1947. Influence of oral saccharin on blood sugar. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 66 : 175.
- Kurtz M., C. M. Holtzman a. E. Meilman. 1959. Tolbutamide hypoglycemia in acutely depancretized dogs. Journ. Clin. Invest., 38 : 902.
- La Barre J. 1930. Les nerfs du sinus carotidien sont ils sensible aux variations glycémiques? Compt. rend. Soc. biol., 105 : 209.
- La Barre J. 1933. Diabète et insulinémie. Paris.

La Barre  
Paris.  
La Barre  
des irr  
112 : 7  
La Barre  
postins  
Compt.  
La Barre  
hypert  
51 : 12  
La Barre  
des va  
pneum  
Physio  
Laffont  
dans se  
16 : 34  
Lafon G.  
à la m  
Laguess  
les tra  
Landaue  
by the  
98 : 65  
Landaue  
and ey  
Lane N.  
in hyp  
Journ.  
Lang S.,  
the liv  
Physio  
Langley  
fer's T  
(Langley  
n pear  
Laquer  
findli  
163 : 3  
Larner  
Insuli  
sue in  
86 : 56  
Lazarow  
of the  
the ro  
Lazarow  
the to  
Lazarus  
tivity  
Med.,  
Lee M. a.  
Journ  
Lee W. l  
bryo.  
24 J



- La Barre J. 1937. Les régulations hormonales du métabolisme glucidique. Paris.
- La Barre J. et P. Lorthioir. 1933. L'insulino-sécrétion au cours des irradiations de la région pancréatique. Compt. rend. Soc. biol., 112 : 722.
- La Barre J. et R. Saric. 1937. Sur les causes de l'augmentation postinsulinique de la teneur en adrénaline du sang veineux surrenal. Compt. rend. Soc. biol., 124 : 287.
- La Barre J. et I. Slosse. 1935. L'insulino-sécrétion au cours des hyperthermies expérimentales. Arch. internat. Pharmacodyn. et Therap., 51 : 124.
- La Barre J. et O. Vesselowsky. 1933. Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas; le pneumogastrique, nerf insulino-sécréteur chez le chat. Arch. internat. Physiol., 37 : 188.
- Laffont M. 1880. Recherches expérimentales sur la glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux. Journ. d. l'Anat. et Physiol., 16 : 347.
- Lafon G. 1913. Sur le passage de la sécrétion interne du pancréas du fœtus à la mère. Compt. rend. Soc. Biol., 75 : 266.
- Laguesse M. E. 1894. Structure et développement du pancréas, d'après les travaux récents. Journ. d. l'Anat. et Physiol., 30 : 731.
- Landauer W. 1945. Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals. Journ. Exp. Zool., 98 : 65.
- Landauer W. 1947. Insulin induced abnormalities of beak extremities and eyes in chickens. Journ. Exp. Zool., 105 : 2.
- Lane N. a. R. C. de Bodo. 1952. Generalized adrenocortical atrophy in hypophysectomized dogs and correlated functional studies. Amer. Journ. Physiol., 168 : 1.
- Lang S., M. S. Goldstein a. R. Levine. 1954. Influence of the liver on uptake of glucose by extrahepatic tissues. Amer. Journ. Physiol., 177 : 447.
- Langley J. N. 1900. The autonomic nervous system. In: E. A. Schäfer's Textbook of Physiol., v. 2. Edinburgh : 616.
- (Langley L. L.) Лэнгли Л. Л. 1958. Гормональный синергизм в реакциях на stress. Физиол. журн. СССР, 44 : 153.
- Laquer E. u. S. E. de Jongh. 1925. Über die individuelle Empfindlichkeit der Kaninchen gegen Insulin. Biochem. Ztschr., 163 : 308.
- Larner J., C. Villar-Palasi a. D. J. Richman. 1960. Insulin-stimulated glycogen formation in rat diaphragm. Level of tissue intermediates in short time experiments. Arch. Biochem. a. Biophys., 86 : 56.
- Lazarow A. 1942. Particulate glycogen. A submicroscopic component of the guinea pig liver cell; its significance in glycogen storage and the regulation of blood sugar. Anat. Records, 84 : 31.
- Lazarow A. a. J. Berman. 1948. The production of diabetes in the toadfish with alloxan. Anat. Records, 100 : 688.
- Lazarus G. S. a. B. W. Volk. 1952. The estimation of insulin sensitivity by the modified glucose insulin tolerance test. Journ. Lab. Clin. Med., 39 : 404.
- Lee M. a. D. Richter. 1940. Liver amylase and hyperglycaemia. Biochem. Journ., 34 : 353.
- Lee W. H. 1951. The glycogen content of various tissues in the chick embryo. Anat. Records, 110 : 465.







- Loeb M. 1884. Ein Erklärungsversuch der verschiedenartigen Temperaturverhältnisse bei der tuberkulösen Basilar meningitis. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 34 : 449.
- Loeb M. 1898. Beiträge zur Lehre von Diabetes mellitus. I. Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus. *Cbl. innere Med.*, 19 : 893.
- Loebel R. Q. 1925. Beiträge zur Atmung und glykolyse tierischer Gewebe. *Biochem. Ztschr.*, 61 : 219.
- Loewi O. 1927. Glykamin und Insulin. *Klin. Wochenschr.*, 6 : 2169.
- Lohmann D. 1956. Der Anteil der Restreduktion am normalen und erhöhten Blutzucker. *Hoppe-Seyler's Ztschr. f. Physiol., Chem.*, 305 : 192.
- Lombroso U. 1910. Die Gewebelemente, welche die innere Funktion des Pancreas besorgen. *Ergebn. Physiol.*, 9 : 1.
- Long C. N. 1942. A discussion of the mechanism of action of adrenocortical hormone on carbohydrate and protein metabolism. *Endocrinol.*, 30 : 870.
- Long C. N. a. E. G. Fry. 1945. Effect of epinephrine on adrenal cholesterol and ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 58 : 67.
- Long C. N., B. Katzin a. E. G. Fry. 1940. Adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinol.*, 26 : 309.
- Lopes N. 1955. The action of alloxan in the turtle *Pseudemys D'orbignyi*. *Acta Physiol. Latinoam.*, 5 : 39.
- Lorber N., W. Sakami a. H. G. Wood. 1950. Conversion of propionate to liver glycogen in intact rat, studied with isotopic propionate. *Journ. Biol. Chem.*, 183 : 531.
- Loubatières A. 1944. Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiant du p-aminobenzène-sulfamidothiodiazol (2254 RP.). *Compt. rend. Soc. biol.*, 138 : 766.
- Loubatières A. 1946. Étude physiologique et pharmacodynamique de certain dérivés sulfamides hypoglycémiantes. *Arch. internat. Physiol.*, 54 : 174.
- Loubatières A. 1957a. The hypoglycemic sulfonamides: History and development of the problem from 1942 to 1955. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 4.
- Loubatières A. 1957b. The mechanism of action of the hypoglycemic sulfonamides: A concept based on investigations in animal and in human beings. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 192.
- Loubatières A. et P. Bouyard. 1951. Inhibition de la formation d'alloxane «in vitro» et «in vivo» chez l'animal normal ou diabétique. *Journ. Physiol.*, 43 : 786.
- Lozner E. L., A. W. Winkler, F. H. R. Taylor a. J. P. Peters. 1941. The intravenous glucose tolerance test. *Journ. Clin. Invest.*, 20 : 507.
- Luciani L. 1893. *Das Kleinhirn*. Leipzig.
- Lucke H. 1934. Hypophysenvorderlappen und Kohlenhydratstoffwechsel. *Das Kontrainsuläre Vorderlappenhormon*. *Ergebn. innere Med.*, 46 : 94.
- Lucke H. u. A. Koch. 1938a. Der periphere Angriffspunkt des für Ausschüttung des Kontrainsulären Vorderlappenhormons massgebenden Blutzuckerreizung. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 103 : 274.
- Lucke H. u. A. Koch. 1938b. Der Einfluss von Hirnstammnarkosen auf die Ausschüttung des Kontrainsulären Vorderlappenhormon. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 102 : 257.
- Lucke H. u. R. Werner. 1938a. Untersuchungen über die Ausschüttung bedingungen des Kontrainsulären Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 102 : 242.
- Lucke H. u. R. Werner. 1938b. Der Ausschüttungsreiz der Kontrainsulären Vorderlappenhormons. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 102 : 248.



- Luckens F. D. W. a. F. C. Dohan. 1942. Pituitary-diabetes in cat; recovery following insulin or dietary treatment. *Endocrinol.*, 30 : 175.
- Luft R. a. U. S. Euler. 1957. Urinary excretion of catechol amines during insulin hypoglycemia in five patients with addison's disease and in one patient after bilateral adrenalectomy. *Acta Endocrinol.*, 26 : 96.
- Luckens F. D. W. 1948. Alloxan diabetes. *Physiol. Rev.*, 28 : 304.
- Lund H. 1932. Sur l'existence d'un glycogène spécifique, particulier aux tissus tumoral et embryonnaire. *Compt. rend. Soc. biol.*, 110 : 1121.
- (Lundsgaard E. J.) Лундсгард Е. 1936. Углеводный обмен изолированной печени млекопитающих. *Физиол. журн. СССР*, 21 : 785.
- Lundsgaard E. 1938. Metabolism of isolated liver. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 63 : 90.
- Lundsgaard E. 1954. Insulin and glucose uptake by the liver. *Acta Physiol. Scand.*, 31 : 215.
- Lundsgaard E., N. A. Nielsen a. S. L. Ørskov. 1939a. On possibility of demonstrating effect of insulin on isolated mammalian liver. *Skand. Arch. Physiol.*, 81 : 11.
- Lundsgaard E., N. A. Nielsen a. S. L. Ørskov. 1939b. On utilization of glucose and formation of lactic acid in isolated hind limb preparation. *Skand. Arch. Physiol.*, 81 : 20.
- Lurau M. et F. Meyer. 1958. Recherches sur le lyoglycogène et le desmoglycogène du foie de rat. Incorporation du  $C^{14}$  fourni par de glucose donné per os. *Journ. Physiol.*, 50 : 5.
- Lutz B. R. a. M. A. Case. 1925. The beginning of adrenal function in the embryo chick. *Amer. Journ. Physiol.*, 73 : 670.
- MacGrath W. B. J. a. J. G. Snedecor. 1953. Effect of insulin on glucagon content of pancreas. Studies of hyperglycemic-glycogenolytic factor of pancreas (HGF) in normal and insulinresistant mice. *Diabetes*, 2 : 443.
- MacGuigan H. a. E. L. Ross. 1916. Liver circulation in relation to glycemia. *Amer. Journ. Physiol.*, 39 : 480.
- MacIlwain H. 1955. Biochemistry and the central nervous system. London.
- MacIntosh F. C. 1938. Glucose and acetylcholine synthesis in a ganglion. *Journ. Physiol.*, 93 : 46P.
- MacKay E. 1932. The distribution of glucose in human blood. *Journ. Biol. Chem.*, 97 : 685.
- Macleod J. J. R. 1926. Carbohydrate metabolism and insulin. London
- Macleod J. J. R. a. E. L. Noble. 1923. Does insulin influence glycogenic function of perfused liver of the turtle. *Journ. Physiol.*, 58 : 33.
- Macleod J. J. R. a. H. O. Ruh. 1908. Studies in experimental glycosuria. III. The influence of stimulation of great splanchnic nerve on the rate of disappearance of glycogen from the liver deprived of its portal blood supply or of both its portal and systemic blood supplies. *Amer. Journ. Physiol.*, 22 : 397.
- Maddok S., J. E. Hawkins a. E. Holmes. 1939. The inadequacy of substances of the «glucose cycle» for maintenance of normal cortical potentials during hypoglycemia produced by hepatectomy with abdominal evisceration. *Amer. Journ. Physiol.*, 125 : 554.
- Madison L. L. a. R. H. Unger. 1958. The physiologic significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. *Journ. Clin. Invest.*, 37 : 631.
- Mainzer Fr. u. W. Joël. 1935. Über Insulingewöhnung. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 48 : 1040; 1206.

Wall G. 1941. G. Zisch  
Mann F. C. 1941. H. Zisch  
Mann F. C. 1941. General eff  
Mann F. C. 1941. The liver  
Mann F. C. 1941. level. Ar  
Mann F. C. 1941. of the live  
Mann F. C. 1941. removal o  
Mann F. C. 1941. the liver;  
Mann F. C. 1941. sugar lev  
Mann F. C. 1941. Leberexti  
Mann P. J. 1941. the mech  
Mann P. J. 1941. Journ.  
Manners I. 1941. hydr. Ch  
Markowitz Simple  
Med. 1941. 3  
Mason J. 1941. thalami  
63 : 403  
Mauriac a l'étu  
Soc. b  
May M. R. 1941. teres.  
Mayer A. 1941. sules  
McCormi leod J  
McCorm blood  
McCorm cipl  
McDono Amer  
McEach anim  
McQuar Hosp  
McQuar aspe  
McQuar time  
1950  
McWhi tor  
sug  
1 :  
Mende me  
Mente po



- Mall G. 1941. Der Kohlenhydratstoffwechsel der Konstitutionstypen. I, II. Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiatr., 171 : 685; 172 : 731.
- Mann F. C. 1921. Studies on the physiology of the liver. I. Technic and general effects of removal. Amer. Journ. Med. Sci., 161 : 37.
- Mann F. C. a. T. B. Magath. 1922. Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. Arch. Intern. Med., 30 : 73.
- Mann F. C. a. T. B. Magath. 1923a. Studies on the physiology of the liver; effect of insulin on blood sugar following total and partial removal of the liver. Amer. Journ. Physiol., 65 : 403.
- Mann F. C. a. T. B. Magath. 1923b. Studies on the physiology of the liver; effect of total removal of the liver after pancreatectomy on blood sugar level. Arch. Intern. Med., 31 : 797.
- Mann F. C. a. T. B. Magath. 1924. Die Wirkungen der totalen Leberextirpation. Ergebn. Physiol., 23 : 212.
- Mann P. J., H. Tannenbaum a. J. A. Quastel. 1938. On the mechanism of acetylcholine formation in brain in vitro. Biochem. Journ., 32 : 243.
- Manners D. J. 1957. The molecular structure of glycogen. Adv. carbohydrate Chem., 12 : 261.
- Markowitz J., W. M. Yater a. W. H. Burrows. 1933. Simple one-stage technic for hepatectomy in dog. Journ. Lab. Clin. Med., 18 : 1271.
- Mason J. W. 1958. Plasma 17-hydroxycorticosteroid response to hypothalamic stimulation in the conscious rhesus monkey. Endocrinol., 63 : 403.
- Mauriac P., P. Broustet, A. Dupin. 1933. Contribution a l'étude des oscillations spontanées de la glycémie. Compt. rend. Soc. biol., 112 : 587.
- May M. R. 1935. La substance réductrice et la chlore du sang des orthopteres. Bull. Soc. chim. biol., 17 : 1045.
- Mayer A. 1906. Le mode d'action de la picure diabetique. Rôle des capsules surrenales. Compt. rend. Soc. biol., 60 : 1123.
- McCormick N. A. a. J. J. R. Macleod. 1923. Цит. по: Macleod J. J. R. 1926.
- McCormick N. A. a. J. J. R. Macleod. 1925. The effect on blood sugar of fish in various conditions, including removal of the principal islets (islectomy). Proc. Roy. Soc., Ser. B., 98 : 1.
- McDonough F. K. 1939. Homeostasis in the sympathectomized dog. Amer. Journ. Physiol., 125 : 530.
- McEACHERN D. 1935. The metabolism of isolated surviving tissues from animals rendered hyperthyroid with thiroxin. Bull. Johns Hopkins Hosp., 56 : 147.
- McQuarrie J. 1952. Spontaneous hypoglycemia. Clinical and metabolic aspects. In: Carbohydrate metabolism. Symp. ed. by V. A. Nair, Baltimore : 76.
- McQuarrie J., E. T. Bell, B. Zimmermann a. W. S. Wright. 1950. Deficiency of alpha cells of pancreas as possible etiological factor in familial hypoglycemia. Feder. Proc., 9 : 337.
- McWhinnie M. A. a. S. P. N. Saller. 1960. Analysis of blood sugars in the crayfish Orconectes virilis. Comp. Biochem. Physiol., 1 : 110.
- Mendel B., A. Kemp a. D. K. Myers. 1954. A colorimetric micro-method for the determination of glucose. Biochem. Journ., 56 : 639.
- Menten M. L. 1927. Changes in the blood sugar of the cod, sculpin and pollock during asphyxia. Journ. Biol. Chem., 72 : 249.



- Mering J. u. O. Minkowski. 1890. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 26 : 371.
- Mettler F. A., C. C. Mettler a. E. Culler. 1935. Effects of total removal of the cerebral cortex. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 34 : 1238.
- Meyer K. H. et R. Jeanloz. 1943. Recherches sur l'amidon. XXV. Le glycogène du muscle natif. Helv. chim. acta, 26 : 1784.
- Meythaler F. u. H. Seefisch. 1935. Untersuchungen über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. II Mitt. Experimentelle Untersuchungen über die Resorptionsgeschwindigkeit der Glucose im Dünndarm. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 178 : 467.
- Mialhe P. 1954. Variations saisonnières de la glycémie chez le Canard. Journ. Physiol., 46 : 470.
- Mialhe P. 1958. Glucagon, insuline et regulation endocrine de la glycémie chez le canard. Acta endocrinol., Suppl., 36.
- Michaelis L. u. P. Rona. 1908. Untersuchungen über den Blutzucker. IV. Die Methode des osmotischen Kompensation. Biochem. Ztschr., 14 : 476.
- Michez J. 1937. Sur les modifications de la tolérance aux glucides au cours de l'hyperpyrexie diatermique. Compt. rend. Soc. biol., 126 : 238.
- Miller M., J. W. Craig, M. S. MacKenzie, W. R. Drucker, M. Cammarn a. H. Woodward, Jr. 1957. Studies of the effect of intravenous tolbutamide on pyruvic and lactic acid concentrations in peripheral venous blood in normal and diabetic subjects, and on splanchnic metabolism of fructose and glucose. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 51.
- Miller M. R. a. D. H. Wurster. 1957. Studies on the carbohydrate metabolism of salamander *Taricha torosa*. Anat. Records, 128 : 590.
- Miller M. R. a. D. H. Wurster. 1959. The morphology and physiology of the pancreatic islets in urodele amphibians and lizards. In: Comparative Endocrinology. Ed. by A. Gorbman, New York a. London : 668.
- Minkowski O. 1887. Über den Einfluss der Leberextirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 21 : 41.
- Minkowski O. 1893. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 31 : 85.
- Mirsky A. 1957. Insulinase, insulinase-inhibitors and diabetes mellitus. Rec. Progr. Horm. Res., 13 : 1.
- Mirsky I. A. a. R. H. Broh-Kahn. 1936. The effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism. Amer. Journ. Physiol., 117 : 6.
- Mirsky I. A. a. D. Diengott. 1957. The hypoglycemic response to insulin in man after sulfonylurea by mouth. Journ. Clin. Endocrinol., 17 : 603.
- Mirsky I. A., N. Nelson, I. Grayman a. M. Korenberg. 1941. Studies on normal and depancreatized domestick ducks. Amer. Journ. Physiol., 135 : 223.
- Mirsky I. A., G. Perisutti a. D. Diengott. 1956. The inhibition of insulinase by hypoglycemic sulfonamides. Metabolism, 5 : 156.
- Mirsky I. A., G. Perisutti a. F. J. Dixon. 1955. Destruction of 131-labeled-insulin by rat liver extracts. Journ. Biol. Chem., 214 : 397.
- Mirsky I. A., G. Perisutti a. S. Gitelson. 1957. The role of insulinase in the hypoglycemic response to sulfonylureas. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 103.



- (Mittelstaedt H.) М и т т е л ь ш т е д т Х. 1960. Регулирование в биологии. Перев. с нем. В кн.: Процессы регулирования в биологии. Изд. иностр. лит., М.: 27.
- Molitor H. a. L. Pollak. 1930. Der Einfluss von Adrenalin und Insulin auf Zuckerabgaben und Glykogengehalt der Leber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 154: 280.
- Morat et Dufourt. 1894. Les nerfs glycosécréteurs. Arch. Physiol., 6: 371.
- Morawitz P. 1911. Innere Sekretion. Verhandl. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Aerzte, 83. Versamml.: 316.
- Morgan H. E., P. J. Randle a. D. M. Regen. 1959. Regulation of glucose uptake by muscle. The effect of insulin, anoxia, salicylate and 2—4 dinitro-phosphate on membrane transport and intracellular phosphorylation of glucose in the isolate rat heart. Biochem. Journ., 73: 573.
- Morita S. 1915a. Untersuchungen an Grosshirnlosen Kaninchen. I. Mitt. Das Verhalten der Blutzuckerkonzentration. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 78: 188.
- Morita S. 1915b. Untersuchungen über die Zuckertreibende Wirkung adrenalinähnlicher (Sympatomimetischen) Substanzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 78: 245.
- Morita S. a. N. Naito. 1922. The blood sugar content of the heat punctured rabbit. Tohoku Journ. Exp. Med., 2: 562. Ref. Zentralbl. Neurol., 30: 444.
- Morris D. P. 1935. Effects of emotional excitement on pulse, blood pressure, and blood sugar of normal human beings. Yale Journ. Biol. Med., 7: 401.
- Mortimore G. E. a. F. Tietze. 1959. Studies on the mechanism of capture and degradation of insulin  $J_{31}$  by the cyclically perfused rat liver. Ann. NY. Acad. Sci., 82: 329.
- Moscona A. a. A. Zajick. 1954. Note on the endocrine tissue in the pancreas of the chick. Bull. Res. Council. Israel, 4: 313.
- Mosenthal H. O. a. E. Berry. 1946. Evaluation of blood sugar tests: significance of the non-glucose reducing substances and the arterio-venous blood sugar difference. Amer. Journ. Digest. Dis., 13: 160.
- Müller E. u. S. Ingvar. 1923. Über den Ursprung des sympathicus beim Hühnchen. Arch. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech., 99: 650.
- Murrel L. R. a. P. F. Nace. 1959. Experimental diabetes in the catfish: normal and alloxan-diabetic blood glucose and pancreatic histology. Endocrinol., 64: 542.
- Myers J. D. 1950. Net splanchnic glucose production in normal man and in various disease states. Journ. Clin. Invest., 29: 1421.
- Nace P. F. 1955. Arterial blood sugar content of toadfish, intact and treated with alloxan or adrenal steroids. Biol. Bull., 109: 366.
- Nachmansohn D., R. T. Cox, C. W. Coates a. A. L. Machade. 1943. Action potential and enzyme activity in the electric organ of electrophorus electricus. II. Phosphocreatine as energy source of the action potential. Journ. Neurophysiol., 6: 383.
- Nachmansohn D., I. Waizer a. R. Lipmann. 1936. Action des substances sympathomimetiques et parasymphomimetiques sur les processus chimiques fournissant l'énergie de la contraction musculaire. I. Action de l'adrenaline, de la pilocarpine et du potassium sur la formation d'acide lactique et la décomposition du phosphagène. Bull. Soc. Chim. Biol., 18: 1207.
- Nagel A. 1925. Ein Beitrag zur pharmakologischen Analyse der Ephedrinwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 110: 129.



- Needham J. 1931. Chemical embryology. Cambridge.
- Needham J. a. W. W. Nowinski. 1937. Intermediary carbohydrate metabolism in embryonic life; general aspects of anaerobic glycolysis. Biochem. Journ., 31 : 116.
- Nelson N. 1944. A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. Journ. Biol. Chem., 153 : 375.
- Nelson N., S. Elgart a. I. A. Mirsky. 1942. Pancreatic diabetes in the owl. Endocrinol., 31 : 119.
- Nelson W. O. a. M. D. Overholser. 1936. The effect of oestrogenic hormone on experimental pancreatic diabetes in the monkey. Endocrinol., 20 : 473.
- Nemeth A. M. 1954. Glucose-6-phosphatase in the liver of the fetal guinea pig. Journ. Biol. Chem., 208 : 773.
- Nemeth A. M., W. Insull a. L. B. Flexner. 1954. Glycogenesis in the liver of the fetal guinea pig. Journ. Biol. Chem., 208 : 765.
- Newirth J. 1936. The distribution of glucose in blood. Amer. Journ. Physiol., 117 : 335.
- Nitzescu J. J. a. N. Munteanu. 1931. Action de l'ephedrine sur l'acide lactique du sang. Compt. rend. Soc. biol., 106 : 1173.
- Nitzulescu I., C. Zosin et E. Briul. 1948. Sur l'existence d'un reflexe hypoglycémiant conditionné par la sensation de goût sucré. Rev. méd.-chir. Jassy, 59 : 180.
- Nordmann M. 1929. Wachstum und Stoffwechsel der Leberzellen in der Gewebeskultur. Arch. exp. Zellforsch., 8 : 371.
- Norval M. A. 1950. Blood sugar values in premature infants. Journ. Pediatr., 36 : 177.
- Novikoff A. B., V. R. Potter a. G. A. Lapage. 1948. Phosphorylating glycolysis in the early chick embryo. Journ. Biol. Chem., 173 : 233.
- Nugent M. A. a. D. G. Fleming. 1958. A micromethod for blood sugar using anthrone. Amer. Journ. Med. Technology, 24 : 8.
- Okuda M. 1928. The adrenalin content of the suprarenal capsule in the chick embryo. Endocrinol., 12 : 342.
- Olmstedt J. M. D. 1924. The effect of insulin on cold-blooded vertebrates kept at different temperatures. Amer. Journ. Physiol., 69 : 137.
- (Olmstedt J.) Ольмстедт Дж. М. Д. 1936. Распределение глюкозы в крови млекопитающих. Физиол. журн. СССР, 21 : 837.
- Olson R. O., I. E. P. Toman a. D. C. Smith. 1950. Comparative metabolism of radioactive glucose in heart, brain, kidney and liver slices. Feder. Proc., 9 : 211.
- Opdyke D. F. 1942. Response of fasted and non-fasted chicks to insulin. Endocrinol., 31 : 119.
- Opitz E. u. M. Schneider. 1950. Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Ergebn. Physiol., 46 : 126.
- Orias O. 1932. The influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of dogfish. Biol. Bull., 63 : 477.
- Ostern P., D. Herbert a. E. Holmes. 1939. Formation and breakdown of glycogen in the liver. Biochem. Journ., 33 : 1858.
- Ott I. 1891. The function of the tuber cinereum. Journ. Nerv. a. Ment. Dis., 18 : 431.
- Pabst M. L., R. Sheppard a. M. H. Kuizenga. 1947. Comparison of liver-glycogen deposition and work performance tests for the bio-assay of adrenal cortex hormones. Endocrinol., 41 : 55.
- Pannhorst R. 1935. Hyperglykämie durch Reflexwirkung von der Mundschleimhaut aus. Ztschr. Klin. Med., 127 : 688.

Pappalia  
les fenc  
77 : 722  
C. R.  
1957. F  
cells of  
C. R.  
L. H. J  
glucose  
Ciba Fo  
parkins  
sugar o  
partridge  
General  
in appl  
42 : 233  
Pashkis  
endocri  
Passmor  
insulin  
Paton D.  
in the  
Pavy F. M  
Roy.  
Pavy F. M  
Pederse  
infants  
Copen  
Perman  
tion o  
Acta  
Peters J  
mical  
Pfeiffer  
Su.  
lowin  
Sci.,  
Pflüger  
Pitts G.  
Amer  
Pollak  
exp.  
Pollak  
Ihre  
inne  
Popa G  
tuita  
Porges  
schw  
Ztsch  
Potvin  
des  
96 :  
Prado  
oph



- Pappalian V. et H. Cruceanu. 1925. L'influence du cervelat sur les fonctions de la vie organo-végétative. Compt. rend. Soc. biol., 77 : 722.
- Park C. R., L. H. Johnson, J. H. Wright, Jr. a. H. Batsell. 1957. Effect of insulin on transport of several hexoses and pentoses into cells of muscle and brain. Amer. Journ. Physiol., 191 : 13.
- Park C. R., R. L. Post, C. F. Kalman, J. H. Wright, Jr., L. H. Johnson a. H. E. Morgan. 1956. The transport of glucose and other sugars across cell membranes and the effect of insulin. Ciba Found. Coll. Endocrinol., 9 : 240.
- Parkins W., H. Hays a. W. Swingle. 1936. A study of blood sugar of the adrenalectomized dog. Amer. Journ. Physiol., 117 : 13.
- Partridge S. M., 1948. Filter-paper partition chromatography of sugars. I. General description and application to the qualitative analysis of sugars in apple juice, egg white and foetal blood of sheep. Biochem. Journ., 42 : 238.
- Pashkis K. E., A. E. Rakoff, A. Cantarow. 1958. Clinical endocrinology. Hoeber-Harper Book. New York.
- Passmore R. a. H. Schlossmann. 1938. Effect of large doses of insulin on fetal sheep and goat. Journ. Physiol., 92 : 459.
- Paton D. N. 1905. The effect of adrenaline on sugar and nitrogen excretion in the urine of birds. Journ. Physiol., 32 : 59.
- Pavy F. M. 1860. On the alleged sugar forming function of the liver. Proc. Roy. Soc. London, 10 : 528.
- Pavy F. M. 1894. Physiology of Carbohydrats. London.
- Pedersen J. 1952. Diabetes and Pregnancy. Blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. Danish Science Press., Copenhagen.
- Permian E. S. 1961. Effect of ethanol and hydration on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline and on the blood sugar of rats. Acta Physiol. Scand., 51 : 68.
- Peters J. P. a. D. D. Van-Slyke. 1946. Quantitative clinical chemical interpretation, v. I, II. Baltimore.
- Pfeiffer E. F., M. Pfeiffer, H. Ditschuneit a. A. Chang-Su. 1959. Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration. Ann. NY. Acad. Sci., 82 : 479.
- Pflüger E. 1903. Glykogen. Arch. f. ges. Physiol., 96 : 1.
- Pitts G. C. 1943. A diurnal rhythm in the blood sugar of the white rat. Amer. Journ. Physiol., 139 : 109.
- Pollak L. 1909. Experimentelle Studien über Adrenalin-Diabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 61 : 149.
- Pollak L. 1923. Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. Ergebn. inner. Med. u. Kinderheilk., 23 : 337.
- Popa G. T. a. U. Fielding. 1930. The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. Lancet, 2 : 238.
- Porges O. 1910. Zur Pathologie des Morbus Addisonii. II. Über Glykogenschwund nach doppelseitiger Nebennierenextirpation bei Hunden. Ztschr. Klin. Med., 70 : 243.
- Potvin R. et M. Aron. 1927. Recherches sur l'évolution embryonnaire des îlots pancréatiques endocrins chez le poulet. Compt. rend. Soc. biol., 96 : 267.
- Prado J. L. 1947. Effect of adrenalin and insulin on the blood sugar of ophidia (*Bothrops jararaca*). Rev. Canad. Biol., 6 : 255.



- Price W. H., C. F. Cori a. S. P. Colowick. 1945. The effect of anterior pituitary extract and of insulin on the hexokinase reaction. *Journ. Biol. Chem.*, 160 : 633.
- Przylecki S. J. u. B. Filipowicz. 1934. Über Glykogenolyse in Muskelgewebe. III. Amylasewirkung bei Miosinanwesenheit. *Biochem. Ztschr.*, 275 : 62.
- Przylecki S. J., H. Niedzwiedska a. T. Majewski. 1927. Structure and enzyme reactions. Part I, II. *Biochem. Journ.*, 21 : 1025.
- Przylecki S. J. a. J. Wojcik. 1928. Structure and enzyme reactions. Part VII. The system glycogen-amylase liver tissue. *Biochem. Journ.*, 22 : 1302.
- Quastel J. H. a. A. H. M. Wheatley. 1932. Oxidation by the brain *Biochem. Journ.*, 26 : 725.
- Raben M. S. a. V. W. Westermeyer. 1952. Differentiation of growth hormone from pituitary factor which produces diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 80 : 83.
- Radoslav C. u. C. Stoicescu. 1928. Wirkung intravenös einverleibter abgestufter Ephedrinlösungen auf den Blutzucker und Blutdruck beim Menschen in Vergleich mit Adrenalin. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 41 : 1775.
- Rafaelsen O. J. 1961. Studies on a direct effect of insulin on the central nervous system. A review. *Metabolism*, 10 : 99.
- Rall T. W., E. W. Sutherland a. J. Berthet. 1957. The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. IV. Effect of epinephrine and glucagon on the reactivation of phosphorylase in liver homogenates. *Journ. Biol. Chem.*, 224 : 463.
- Râmniceanu C., C. Miclea, M. Drăgan, M. Jeju. 1956. Acțiunea morfinei, adrenalinei și luminalului sodic asupra metabolismului glucidic în perioada embrionară a ontogenezei. Studii și cercetări științ. Acad. RPR. Baza Timsoara, Ser. științe med., 3, 3—4 : 63.
- Randle P. J. 1954. Assay of plasma insulin activity by rat diaphragm method. *Brit. Med. Journ.*, 1 : 1237.
- Randle P. J. 1957. Insulin in blood. *Ciba Found. Coll. Endocrinol.*, 11 : 115.
- Rathery F., S. Gibert et I. Laurent. 1932. Insuline et Glycogène. 3<sup>o</sup> Memoire. *Ann. de Physiol. et de Physicochem. Biol.*, 8 : 492.
- Rathery F., O. Kourilsky et S. Gibert. 1928. L'action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal. *Compt. rend. Soc. biol.*, 99 : 529.
- Rausch Z. 1932. Therapeutische Versuche mit Pankreasdiathermie bei Zuckerkranken. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 58 : 1244.
- Recant L. a. G. Fischer. 1957. Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 62.
- Reichard G. A., B. E. Friedmann, A. R. Maassa. S. Weinhouse. 1958. Turnover rates of blood glucose in normal dogs during hyperglycemia induced by glucose or glucagon. *Journ. Biol. Chem.*, 230 : 387.
- Renold A. E., J. Ashmore, A. B. Hastings. 1956. Regulation of carbohydrate metabolism in isolated tissues. *Vitam. a. Horm.*, 14 : 139.
- Renold A. E., A. B. Hastings, F. B. Nesbett a. J. Ashmore. 1955. Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. IV. Biochemical sequence of events after insulin administration. *Journ. Biol. Chem.*, 213 : 135.



- Renold A. E., D. B. Martin, B. R. Boshell a. G. W. Thorn. 1957. Studies on the site of action of the sulfonylureas in man. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 71.
- Rickets H. T., H. L. Wildberger a. H. Schmid. 1957. Long-term studies of the sulfonylureas in totally depancreatized dogs. Ann. NY. Acad. Sci., 71 : 170.
- Riddle O. 1937. On carbohydrate metabolism in pigeons. Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol., 5 : 362.
- Riddle O. a. H. E. Honeywell. 1924. Studies on the physiology of reproduction in birds. XVII. The normal blood sugar of pigeons and its relation to age, sex, species and certain drugs. Amer. Journ. Physiol., 67 : 333.
- Riddle O., H. E. Honeywell a. W. S. Fischer. 1924. Suprarenal enlargement under heavy dosage with insulin. Amer. Journ. Physiol., 68 : 461.
- Riegel J. A. 1960. Blood glucose in crayfishes in relation to moult and handling. Nature. 186 : 727.
- Roberts S. a. S. F. Samuels. 1943. Influence of previous diet on insulin tolerance. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 53 : 207.
- Rodriguez R. R. 1950. Prevention of diabetes on forced fed rats under prolonged diethylstilbestrol administration. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 73 : 317.
- Rodriguez R. R. 1954. Alloxan diabetes in the rat; recovery following estrogen treatment. Endocrinol., 55 : 1.
- Roe J. H. 1955. The determination of sugar in blood and spinal fluid with anthrone reagent. Journ. Biol. Chem., 212 : 335.
- Rosenberg M. 1923. Alimentäre Stimulations-hyperglykämie in diabetes. Klin. Wochenschr., 2 : 925.
- Rosenberg M. 1935. Über Insulingewöhnung. Wien. Klin. Wochenschr., 48 : 1389.
- Rosenberg T. a. W. Wilbrandt. 1952. Enzymatic processes in cell membrane penetration. Intern. Rev. Cytol., 1 : 65.
- Rosenfeld G. 1902. Fettbildung. I. Ergebn. Physiol., 1 : 651.
- Rosenfeld G. 1903. Fettbildung. II. Ergebn. Physiol., 2 : 50.
- Rosenthal M. 1870. Handbuch der Diagnostik und Therapie der Nervenkrankheiten. Erlangen.
- Ross E. J. 1952. The influence of insulin on the permeability of the blood-aqueous barrier. Journ. Physiol., 116 : 414.
- Russell J. A. 1938. The action of insulin and anterior pituitary extract in normal and hypophysectomized rats. Amer. Journ. Physiol., 124 : 774.
- Russell J. A. a. W. L. Blum. 1955. Extractable and residual glycogen in tissues of the rat. Amer. Journ. Physiol., 183 : 345.
- Russell J. A. a. G. T. Cori. 1937. Comparison of metabolic effects of subcutaneous and intravenous epinephrine injections in normal and hypophysectomized rats. Amer. Journ. Physiol., 119 : 167.
- Sachs E. a. M. E. Macdonald. 1925. Blood sugar studies in experimental pituitary and hypothalamic lesion (with a review of literature). Arch. Neurol. Psychiatr., 13 : 335.
- Sacks J. 1943. On the mechanism of insulin action: observations with radioactive phosphorus. Science, 98 : 388.
- Sacks J. a. F. M. Sinex. 1953. Insulin and the relation between phosphate transport and glucose metabolism. Amer. Journ. Physiol., 175 : 353.
- Sahyun M. a. I. M. Luck. 1929. The influence of epinephrine and insulin on the distribution of glycogen in rabbits. Journ. Biol. Chem., 85 : 1.



- Saifer A. a. S. Gerstenfeld. 1958. The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 51 : 448.
- Sakae Miki. 1932. Étude expérimentale du centre régulateur du métabolisme hydrocarboné dans le diencephale. *Rev. Neurol.*, 2 : 734.
- Sake A. 1927. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber. III Mitt. *Ztschr. Kinderheilkunde*, 45 : 93.
- Sames G. L. a. J. H. Leathem. 1952. Influence of adrenal steroids on chick embryo. *Anat. Records*, 113 : 568.
- Sanger F. 1956. The chemical structure of insulin. *Ciba Found. Coll. Endocrinol.*, 9 : 110.
- Sato H., F. Ohmi a. S. Kanowóka. 1933. Note on the effect of insulin in accelerating epinephrine discharge. *Tohoku Journ. Exp. Med.*, 22 : 53.
- Saviano M. 1947. Recherche sull'azione diabetogena dell'allossana nei selaci. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 23 : 1290.
- Schachter M. 1951. Hexamethonium and insulin hypoglycaemia. *Journ. Physiol.*, 115 : 206.
- Scheunert A. u. H. Pelchrzim. 1923. Über den Gehalt des Blutes verschiedener Tierarten an Zucker Rest-N, Harnstoff-N, Kreatinkörpern und Harnsäure nach den Folinschen Methoden. *Biochem. Ztschr.*, 139 : 17.
- Schiff M. 1859. Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg.
- Schliepake E. u. E. Weissenberg. 1932. Versuche über Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Kurze elektrische Wellen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 45 : 560.
- Schlossberg T., M. E. Sawyer a. E. M. Bixby. 1933. Studies of homeostasis in normal sympatectomized and ergotamized animals. 3. Effect of insulin. *Amer. Journ. Physiol.*, 104 : 190.
- Schlossmann H. 1930. Beiträge zur Biologie der Placenta. Die Durchlässigkeit der Placenta für Traubenzucker. *Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 72 : 401.
- Schlossmann H. 1932. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta. *Ergebn. Physiol.*, 34 : 741.
- Schneider E. u. P. Karpowitch. 1948. Physiology of muscular activity. Philadelphia—London.
- Schole J., H. Karg u. R. Genewein. 1957. Beiträge zur Wirkungsweise des Insulins. III Mitt. Untersuchungen über die direkte Insulinwirkung auf den Muskel in vivo. *Hoppe-Seyler's Ztschr.*, 300 : 91.
- Schulze W. 1900. Die Bedeutung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas. *Arch. f. Mikroskop. Anat. u. Entwickl.-Geschichte*, 56 : 491.
- Schwarz K. 1934. Über den Blutzucker der Weinbergschnecke (*Helix pomatia* L.). *Biochem. Ztschr.*, 275 : 262.
- Scott Ch. C., P. N. Harris a. K. K. Chen. 1945. Effects of alloxan in bidrs. *Endocrinol.*, 37 : 201.
- Scow R. O. a. J. Cornfield. 1954. Quantitative relations between the oral and intravenous glucose tolerance curves. *Amer. Journ. Physiol.*, 179 : 435.
- Searle G. L. a. J. L. Chaikoff. 1952. Inhibitory action of hyperglycemia on delivery of glucose to the blood stream by liver of the normal dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 170 : 456.
- Seckel H. P. G. 1938. Influence of various physiologic substances on glycogenolysis of surviving rat liver: influence of insulin added in vitro. *Endocrinol.*, 23 : 760.



- Seckel H. P. G. 1940. Influence of various physiological substances on glycogenolysis of surviving rat liver; influence of cortical hormone added in vitro. *Endocrinol.*, 26 : 97.
- Selye H. 1946. Effect of fasting on sensitivity to insulin. *Endocrinol.*, 27 : 434.
- Selye H. a. C. Dosne. 1939. Inhibition by cortin of blood sugar changes caused by insulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 42 : 580.
- Senator H. 1909. Über den Einfluss der Körpertemperatur auf den Zucker-gehalt des Blutes. *Ztschr. klin. Med.*, 67; 253.
- Sendrail M. 1947. L'hyperinsulinie: Les états de suractivité fonctionnelle du pancreas, endocrine en médecine expérimentale et en clinique. Paris.
- Shaffer P. A. a. A. F. Hartmann. 1921. Iodometric determination of copper and its use in sugar analysis; method for determination of reducing substances in blood, urine and other solutions. *Journ. Biol. Chem.*, 45 : 365.
- Sheer B. T. (Ed.) 1957. Recent advances in invertebrate physiology. (A symposium). *Oregone* : 213.
- Sheer B. T. a. M. A. R. Sheer. 1951. Blood sugar in spring lobsters. Part I. Of the hormonal regulation of metabolism in crustaceans. *Physiol. Comp. Oecol.*, 2 : 198.
- Shinosaky T. 1926. Die Bedeutung des Kleinhirnwurms für die Zuckerregulation. *Ztschr. Neurol. u. Psychiatr.*, 106 : 483.
- Shoemaker W. C., T. B. von Itallie a. W. F. Walker. 1959. Measurement of hepatic glucose output and hepatic blood flow in response to glucagon. *Amer. Journ. Physiol.*, 196 : 315.
- Shoemaker W. C., R. Mahler a. J. Ashmore. 1959. The effect of insulin on hepatic glucose metabolism in the unanesthetized dog. *Metabolism*, 8 : 494.
- Shope R. E. 1928. The distribution of sugar between blood corpuscles and blood plasma for several animal species. *Journ. Biol. Chem.*, 78 : 107.
- Shorr E. a. S. B. Barker. 1939. In vitro action of insulin on minced avian and mammalian muscle. *Biochem. Journ.*, 33 : 1798.
- Sirek A. a. O. V. Sirek. 1956. The action of BZ-55 in dogs. Part I. Observations on depancreatized and Houssay dogs. *Journ. Canad. Med. Assoc.*, 74 : 960.
- Sjörger B., T. Nordenskjöld, H. Holmgren u. J. Möl-  
lenström. 1938. Beitrag zur Kenntnis der Leberhythmik (Glykogen, Phosphor und Calcium in der Kaninchenleber). *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 240 : 421.
- Slusher M. A. 1958. Dissociation of adrenal ascorbic acid and corticosterone responses to stress in rats with hypothalamic lesions. *Endocrinol.*, 63 : 412.
- Smith C. A. 1951. The physiology of the newborn infant. 2-nd ed., Oxford.
- Smith C. L. 1950. Seasonal changes in the blood sugar, fat body, liver glycogen and gonads in the common frog, *Rana temporaria*. *Journ. Exp. Biol.*, 26 : 414.
- Smith C. L. 1954. The relation between seasonal hyperglycaemia and thyroid activity in the frog. (*Rana temporaria*). *Journ. Endocrinol.*, 10 : 184.
- Sokal J. E. a. E. J. Sarcione. 1959. Effect of epinephrine on glycogen stores. *Amer. Journ. Physiol.*, 196 : 1253.
- Somogyi M. 1927. Reducing non-sugars and true sugar in human blood. *Journ. Biol. Chem.*, 75 : 33.
- Somogyi M. 1928. The distribution of sugar in normal human blood. *Journ. Biol. Chem.*, 78 : 117.
- Somogyi M. 1933. The distribution of sugar and rate of glycolysis in the blood of some mammals. *Journ. Biol. Chem.*, 103 : 665.



- Somogyi M. 1945. Determination of blood sugar. *Journ. Biol. Chem.*, 160:69.
- Somogyi M. 1950. Studies of arteriovenous differences in blood sugar. V. Effect of epinephrine on the rate of glucose assimilation. *Journ. Biol. Chem.*, 186:513.
- Soskin S. 1941. The blood sugar: Its origin, regulation and utilization. *Physiol. Rev.*, 21:140.
- Soskin S., M. D. Allweis a. Cohn. 1934. Influence of the pancreas and the liver upon the dextrose tolerance curve. *Amer. Journ. Physiol.*, 109:155.
- Soskin S., H. E. Essex, J. F. Herrick a. F. C. Mann. 1938. Mechanism of regulation of the blood sugar by liver. *Amer. Journ. Physiol.*, 124:558.
- Soskin S. a. R. Levine. 1937. A relationship between the blood sugar level and the role of sugar utilization affecting the theories of diabetes. *Amer. Journ. Physiol.*, 120:761.
- Soskin S. a. R. Levine. 1940. The mode of action of insulin. *Amer. Journ. Physiol.*, 129:782.
- Soskin S. a. R. Levine. 1946. Carbohydrate metabolism. Correlation of physiological biochemical and clinical aspects. Chicago—Illinois.
- Soskin S., R. Levine a. M. Taubenhau. 1939. Effect of added glucose on the rate of appearance of free sugar in liver brei. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 42:689.
- Soula L. C. 1933. L'équilibre glycémique. *Sang*, 7:873.
- Spiegel E. 1928. Die Zentren autonomen Nervensystems. Berlin.
- Sprague R. a. A. C. Ivy. 1936. Studies in avian carbohydrate metabolism. *Amer. Journ. Physiol.*, 115:389.
- Stadie W. C. 1944. Relation of insulin to phosphate metabolism. *Yale Journ. Biol. Med.*, 16:539.
- Stadie W. C. 1954. Current concepts of the action of insulin. *Physiol. Rev.*, 34:52.
- Stadie W. C. a. N. Hauggard. 1949. The hexokinase reaction in tissue extracts from normal and diabetic rats. *Journ. Biol. Chem.*, 177:311.
- Stadie W. C., N. Hauggard a. A. J. Hills. 1950. The effect of insulin and adrenal cortical extract on the hexokinase reaction. *Journ. Biol. Chem.*, 184:617.
- Stadie W. C., N. Hauggard a. M. Vaughan. 1953. The quantitative relation between insulin and its biological activity. *Journ. Biol. Chem.*, 200:745.
- Stadie W. C. a. M. Vaughan. 1952. Studies of insulin binding with isotopically labeled insulin. *Journ. Biol. Chem.*, 199:729.
- Stadie W. C. a. J. A. Zapp. 1947. The effect of insulin upon the synthesis of glycogen by rat diaphragm in vitro. *Journ. Biol. Chem.*, 170:55.
- Stary Z. 1959. Mucopolysaccharides and glycoproteins. *Chemistry and Physiology. Ergebn. Physiol.*, 50:174.
- Staub A., L. G. Sinn a. O. K. Behrens. 1953. Purification and crystallization of hyperglycemic glycogenolytic factor. *Science*, 117:628.
- Staub H. 1921. Über den Zuckerumsatz beim Mensch. *Ztschr. Klin. Med.*, 91:44.
- (Staub H.) Штауб Г. 1926. Инсулин. Перев. с нем., Л.
- Staub H. 1930. Pankreas. *Handb. d. Norm. u. Pathol. Physiol.*, 16/1:557.
- Staub H. 1931. Gaswechsel und Bilanzversuche an der isoliert durchströmter, innervierter oder nicht innervierter Leber, über Leberstoffwechsel. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 162:433.
- Staudinger H. 1948. Natural glycogen. *Makromolekul. Chemie*, 2:88.
- Steele R. 1954. The excretion and retention of the carbon of ingested sucrose by the mouse. *Journ. Biol. Chem.*, 209:91.



- Steele R. 1959. Influence of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output. Ann. NY. Acad. Sci., 82 : 420.
- Steele R., J. S. Bishop a. R. Levine. 1959. Does a glucose load inhibit hepatic sugar output? C<sup>14</sup> glucose studies in eviscerated dogs. Amer. Journ. Physiol., 197 : 60.
- Steele R., J. S. Wall, R. C. de Bodo a. N. Altszuler. 1956. Measurement of size and turnover rate of body glucose pool by the isotope dilution method. Amer. Journ. Physiol., 187 : 16.
- Steeple G. L. a. H. Jensen. 1949. Effect of the blood glucose level on the secretion of the adrenal cortex. Amer. Journ. Physiol., 157 : 418.
- Stetten D., Jr. 1957. Certain aspects of the metabolism of glycogen. Diabetes, 6 : 391.
- Stetten D., Jr. a. G. E. Boxer. 1944. Studies in carbohydrate metabolism: rate of turnover of liver and carcass glycogen studies with the aid of deuterium. Journ. Biol. Chem., 155 : 231.
- Stetten D., Jr. a. B. W. Klein. 1945. Studies in carbohydrate metabolism. V. Effects of adrenalin and insulin upon glycogenesis in rats. Journ. Biol. Chem., 159 : 593.
- Stetten D., Jr. a. B. W. Klein. 1946. Studies in carbohydrate metabolism. VI. Effects of hypo- and hyperinsulinism in rabbits. Journ. Biol. Chem., 162 : 377.
- Stetten D., Jr., J. D. Welt, D. J. Ingle a. E. H. Morley. 1951. Rates of glucose production and oxidation in normal and diabetic rats. Journ. Biol. Chem., 192 : 817.
- Stetten M. R., H. M. Katzen a. D. Stetten, Jr. 1958. A comparison of the glycogens isolated by acid and alkaline procedure. Journ. Biol. Chem., 232 : 475.
- Stetten M. R. a. D. Stetten, Jr. 1954. A study of the nature of glycogen regeneration in the intact animal. Journ. Biol. Chem., 207 : 331.
- Stevenson O. R., R. A. Coulson, H. Thomas. 1957. Effects of hormones on carbohydrate metabolism in the alligator. Amer. Journ. Physiol., 191 : 95.
- Stewart G. N. a. I. M. Rogoff. 1918. The relation of the adrenals to piqure hyperglycaemia and to the glycogen content of the liver. Amer. Journ. Physiol., 60 : 90.
- Strieck F. 1935. Weitere Untersuchungen über die zentralnervöse Stoffwechselregulation. Verhandl. d. 47. deutsch. Kongr. f. inner. Med.: 431.
- Stross V. u. P. Wiechowski. 1924. Высказывания в прениях по ряду докладов, касающихся инсулина. Verhandl. d. 36. deutsch. Kongr. f. inner. Med.: 129.
- Sturkie P. D. 1954. Avian Physiology. New York.
- Sunderman F. W., R. P. MacFate, G. T. Evans a. J. B. Fuller. 1951. Symposium on blood glucose. Amer. Journ. Clin. Pathol., 21 : 901.
- Surányi S., E. Andrássy u. E. Stark. 1955. Der Einfluss des Sexualsteroides auf den Blutzuckerspiegel des Menschen. Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol., 144 : 69.
- Sutherland E. W. 1951a. Purification of liver phosphorylase. Feder. Proc., 10 : 256.
- Sutherland E. W. 1951b. The effect of the hyperglycemic factor and epinephrine on enzyme systems of liver and muscle. Ann. NY. Acad. Sci., 54 : 693.
- Sutherland E. W. a. C. F. Cori. 1948. Influence of insulin preparations on glycogenolysis in liver slices. Journ. Biol. Chem., 172 : 737.
- Sutherland E. W. a. C. F. Cori. 1951. Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase. Journ. Biol. Chem., 188 : 531.



- Sutherland E. W. a. C. de Duve. 1948. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *Journ. Biol. Chem.*, 175 : 663.
- Sutherland E. W. a. W. D. Wosilait. 1956. Relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase; liver phosphorylase preparation and properties. *Journ. Biol. Chem.*, 218 : 459.
- Sutherland E. W., W. D. Wosilait a. T. W. Rall. 1956. The action of glucagon on liver phosphorilase. *Ciba Found. Coll. Endocrinol.*, 9 : 179.
- Svedberg A., S. Maddock a. D. D. Drury. 1938. Effect of total removal of liver in rabbit. *Amer. Journ. Physiol.*, 121 : 209.
- ✓ Swanson M. A. 1950. Phosphatases of liver; glucose-6-phosphatase. *Journ. Biol. Chem.*, 184 : 647.
- Svensson A. 1945. Contributions to the knowledge of the effect of exogenous insulin on the glycogen storage of normal animals. *Acta Physiol. Scand.*, 11, Suppl. 33.
- Swinyard C. A. 1943. Growth of human suprarenal glands. *Anat. Records*, 87 : 141.
- Syllaba G. 1931. The influence of saccharine on the respiratory exchange and on the blood sugar level. An example of conditioned reflex. *Kongress Zbl.*, 59 : 694.
- (Szent-Györgyi A.) Сент-Джорджи А. 1947. О мышечной деятельности. Перев. с англ., Изд. иностр. лит., М.
- Szepsenwol J. a. M. H. Partridge. 1952. Acid-soluble and acid-insoluble fractions of glycogen in the chick embryo. *Amer. Journ. Physiol.*, 168 : 375.
- Takahashi K. 1924. Über experimentelle Kohlenhydratverarmung und den Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns. *Biochem. Ztschr.*, 154 : 444.
- Takahashi K. 1925. Fortgesetzte Untersuchungen über den Kohlenhydratgehalt des Gehirns. *Biochem. Ztschr.*, 159 : 484.
- Takao J. 1931. Цит. по: Höglér F. u. F. Zell. 1934.
- Talbot N. B. (Ed.). 1952. Functional endocrinology. From birth to adolescence. *Cambr. Mass. Harvard Univ. Press.*
- Taniyama Y. 1938. Corpus Striatum und Blutzucker. *Journ. Chosen. Med. Assoc.*, 28, № 8. Ref.: *Ber. über ges. Physiol.*, 109 : 611.
- Tarding F. a. P. Schambye. 1958. The action of sulphonylureas and insulin on the glucose output from the liver of normal dogs. *Endocrinol.*, 36 : 222.
- Thomas E. 1933. Innersekretorische Drüsen bei Feten und Kindern. *Handb. inner. Sekretion*. M. Hirsch, 2, 1291.
- Thorogood E. a. B. Zimmermann. 1945. The effects of pancreatectomy on glycosuria and ketosis in dogs made diabetic by alloxan. *Endocrinol.*, 37 : 191.
- Tomizawa H. H., M. L. Nutley, H. T. Narahara a. R. H. Williams. 1955. Mode of inactivation of insulin by rat liver extracts. *Journ. Biol. Chem.*, 214 : 285.
- Traugott K. 1922. Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leber-Funktion. *Klin. Wochenschr.*, 1 : 892.
- (Trendelenburg P.) Тренделенбург П. 1936. Гормоны, т. 2. Перев. с нем., Биомедгиз, М.—Л.
- Trimble H. C. a. S. J. Maddock. 1934. The rate of absorption of glucose from intestine of the dog. *Journ. Biol. Chem.*, 107 : 133.
- Tyler D. B. 1939. Effect of cooling on the mechanism of insulin action. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 42 : 278.



- Ungar I., M. Gilbert, A. Siegel, J. M. Blain a. R. J. Bing. 1955. Studies on miocardial metabolism; miocardial metabolism in diabetes. Amer. Journ. Med., 18:385.
- Urechia C. J. et J. Nitescu, 1925. Le rôle des noyaux du «tuber cinereum» dans le diabète expérimentale. Bull. d. l'Acad. d. med. Roumaine, 93:188. Ref.: Zbl. Neurol., 42:712.
- Vallance-Owen J. a. B. Hurlock. 1954. Estimation of plasma insulin by the rat diaphragm method. Lancet, 1:68.
- Vassale M. 1961. Role of catecholamine release in morphine hyperglycemia. Amer. Journ. Physiol., 200:530.
- Vaughan M. 1954. Inactivation of insulin by enzyme from rat liver. Biochim. et biophys. acta, 15:432.
- Vaughan M. 1956. In vitro studies in the action of sulfonamide hypoglycemic agents. Science, 123:885.
- Vaughan M. 1957. The effect of tolbutamide on glucose production by the liver in vitro. Ann. NY. Acad. Sci., 71:112.
- Velden 1926. Beeinflussung des Blutzuckers. Klin. Wochenschr., 5:770.
- Vendég V. 1936. Das Schicksal des verschwundenen Zuckers bei der Insulinwirkung. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 237:683.
- Vendég V. 1940. Zusammenhang zwischen Diabetessymptome und Insulinmangel. Ztschr. Klin. Med., 138:598.
- Verzar F. 1939. Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel.
- Verzar F. a. A. Kúthy. 1930. Die Erschöpfung der Insulinbildung durch Kohlenhydratüberlastung. Pflüg. Arch. f. ges. Physiol., 225:606.
- Villamil M. F. 1942. Citogenesis del Pancreas exo y endocrino en embriones de pollo. Rev. Soc. argent. biol., 18:416.
- Villée C. A. 1953a. Regulation of blood glucose in the human fetus. Journ. Appl. Physiol., 5:437.
- Villée C. A. 1953b. The metabolism of human placenta in vitro. Journ. Biol. Chem., 205:113.
- Villée C. A. a. A. B. Hastings. 1949. The metabolism of  $C^{14}$  labeled glucose by the rat diaphragm in vitro. Journ. Biol. Chem., 179:673.
- Vogel G. 1949a. Das Funktionsprinzip der Blutzuckerregulation. Ztschr. f. ges. innere Med., 4:493.
- Vogel G. 1949b. Können von der Mundschleimhaut Blutzuckerreflexe ausgelöst werden. Ztschr. f. ges. innere Med., 4:110.
- Vogel G. 1950. Die neurale Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels. Ztschr. f. ges. innere Med., 5:439.
- Vogt M. 1947. The role of hypoglycaemia and of adrenaline in the response of the adrenal cortex to insulin. Journ. Physiol., 106:394.
- Volk B. W., A. Saifer a. S. S. Lazarus. 1961. Blood saccharoides in diabetes melietus. Journ. Lab. Clin. Med., 57:367.
- Vorhauer H. 1938. Untersuchungen über den Blutzucker bei Karpfen. (Cyprinidae). Biochem. Ztschr., 296:90.
- Vuylsteke C. A. et C. de Duve. 1953. Le contenu en glucagon des pancreas avaire. Arch. intern. de Physiol., 61:273.
- Vuylsteke C. A. a. C. de Duve. 1957. The assay of glucagon on isolated liver slices. Arch. intern. Pharmacodyn., 111:437.
- Wachsmuth W. 1930. Zur Reiztheorie der alimentären Hyperglykämie. Klin. Wochenschr., 9:1588.
- Wajzer J. 1939. Sur la formation et la décomposition de glycogène-proteide an relation avec les mutations du glycogène libre. Bull. Soc. chim. biol., 21:1242.
- Walaas E. 1955. Effect of adrenaline on uptake of glucose, mannose and fructose in rat diaphragm. Acta Physiol. Scand., 35:109.



- Walaas O. a. E. Walaas. 1950. Effect of epinephrine on rat diaphragm. *Journ. Biol. Chem.*, 187 : 769.
- Walker D. C. 1960. The transmission of sugars across the goat placenta. *Biochem. Journ.*, 74 : 287.
- Wall J. S., R. Steele, R. C. de Bodo a. N. Altszuler, 1957a. Effect of insulin on utilisation and production of circulating glucose. *Amer. Journ. Physiol.*, 189 : 43.
- Wall J. S., R. Steele, R. C. de Bodo a. N. Altszuler. 1957b. Mechanism of insulin-hypersensitivity in the hypophysectomized dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 189 : 51.
- Warburg O. u. W. Christian. 1932. Über den neuen Oxydationsferment. *Naturwissensch.*, 20 : 980.
- Waterman N. u. H. Smit. 1908. Nebennieren und Sympathicus. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 124 : 199.
- Waterman T. H. (Ed.) 1960. The physiology of crustacea. VI. Metabolism and growth. Acad. Press., New York.
- Weaver J. A., T. E. Prout, G. W. Scott a. S. P. Asper. 1958. Role of insulin in acute hypoglycaemic action of tolbutamide. *Brit. Med. Journ.*, 1 : 425.
- Weber G. a. A. Cantero. 1955. Glucose-6-phosphatase activity in regenerating, embryonic and newborn rat liver. *Cancer Research.*, 15 : 679.
- Weber G. a. A. Cantero. 1957a. Human liver enzymes of glucos-6-phosphate utilisation. *Science*, 126 : 977.
- Weber G. a. A. Cantero. 1957b. Hormonal factors influencing hepatic glucosa-6-phosphatase. *Endocrinol.*, 61 : 701.
- Weber G. a. A. Cantero. 1958. Effect of orinase on hepatic enzymes involved in glucosa-6-phosphate utilization. *Metabolism*, 7 : 333.
- Weichselbaum A. 1910. Veränderungen der Pankreas bei Diabetes Mellitus. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 24, 153.
- Weil-Malherbe H. a. A. D. Bone. 1951a. Activators and inhibitors of hexokinase in human blood. *Journ. Ment. Sci.*, 97 : 635.
- Weil-Malherbe H. a. A. D. Bone. 1951b. Studies on hexokinase. 3. An activator of hexokinase in muscle extracts. *Biochem. Journ.*, 49 : 355.
- Weil-Malherbe H. a. A. D. Bone. 1954a. The effect of insulin on the level of adrenaline and noradrenaline in human blood. *Journ. Endocrinol.*, 11 : 285.
- Weil-Malherbe H. a. A. D. Bone. 1954b. The effect of glucose and fructose ingestion on the adrenaline and noradrenaline levels in human plasma. *Journ. Endocrinol.*, 11 : 298.
- Weissmann A. u. B. Weinmann. 1933. Die Diathermiebehandlung des Diabetes mellitus. *Ztschr. f. ges. physik. Therapie*, 44 : 233.
- Wertheimer E. 1926. Der nervöse und inkretorische Einfluss auf die Umwandlung von Fett in der Leber. *Pflüg. Arch. f. ges. Physiol.*, 213 : 286.
- Wertheimer E. et G. Battez. 1910. Sur la glycosurie par piqure du quatrième ventricule. *Arch. intern. Physiol.*, 9 : 140.
- (Wesselov O.) Веселов О. 1931. Химия крови в клинической медицине. Перев. с нем., М.—Л.
- West C. B. 1951. Insulin and suprarenal gland of rabbit. *Brit. Journ. Pharmacol.*, 6 : 289.
- Weston J. C. 1956. The effect of cortisone on some chemical constituents of developing chick liver. *Growth.*, 20 : 75.
- White J. a. R. Smithwick. 1945. The autonomic nervous system. New York.



- Whitney J. E., F. G. Young. 1957. The influence of intravenous glucose on blood-insulin activity in the rat. *Biochem. Journ.*, 66 : 645.
- Wick A. N. a. D. R. Drury. 1953. Action of insulin on volume of distribution of galactose in the body. *Amer. Journ. Physiol.*, 173 : 229.
- Wick A. N., D. R. Drury a. E. M. MacKay. 1951. The disposition of glucose by the extrahepatic tissues. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 54 : 684.
- Wick A. N., M. Karasch a. B. Britton. 1957. The effect of tolbutamide on insulin- $J^{131}$  degradation in the extrahepatic tissues. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 71 : 35.
- Widdas W. F. 1954. Facilitated transfer of hexoses across the human erythrocyte membrane. *Journ. Physiol.*, 125 : 163.
- (Wiener N.) В и н е р Н. 1958. Кибернетика или управление и связь в животном и машине. Перев. с англ., изд. «Сов. радио», М.
- Wierzechowski M. 1936. The limiting rate of assimilation of glucose introduced intravenously at constant speed in the resting dog. *Journ. Physiol.*, 87 : 311.
- Wierzechowski M. 1937a. Oxidation of glucose as function of its supply. *Journ. Physiol.*, 90 : 440.
- Wierzechowski M. 1937b. The origin and limits of the specific dynamic action of intravenous glucose. *Journ. Physiol.*, 91 : 140.
- Wilder I. 1930. Probleme des Zuckerstoffwechsels in der Neurologie und Psychiatrie. *Zbl. ges. Neurol. Psychiatr.*, 56 : 1.
- (Williams R.) У и л ь я м с Р. 1960. Биохимическая индивидуальность. Перев. с англ. Ж. Г. Шмерлинг, Изд. иностр. лит., М.
- Williams R. H. a. B. W. Tucker. 1956. Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. *Metabolism*, 5 : 801.
- Willier B. H. 1954. Phases in embryonic development. *Journ. Cell a. Comp. Physiol.*, 43 (suppl. 1) : 307.
- Willier B. H. 1956. Ontogeny of endocrine glands. In: *Analysis of development*. Saunders Co., New York.
- Wilson J. A. 1927. Ephedrine hyperglycemia in dogs and rabbits. *Journ. Pharmacol. Exp. Therap.*, 30 : 209.
- Wilstätter R. u. M. Rohdewald. 1934. Über den Zustand des Glykogens in der Leber, im Muskel und im Leukocyten (zur Kenntnis der Proteinbindung physiologisch wichtiger Stoffe). *Hoppe-Seyler's Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 225 : 103.
- Wilstätter R. u. M. Rohdewald. 1936. Über das Glykogenolytische System der Leber und seine Beeinflussung durch Insulin und Adrenalin. *Enzymologia*, 1 : 213.
- Winter L. B. a. W. Smith. 1922. Nature of sugar in blood. *Journ. Physiol.*, 57 : 100.
- Winternitz W. W. a. C. N. H. Long. 1952. Participation of adrenal cortex in alterations in carbohydrate metabolism produced by epinephrine. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 81 : 683.
- Winterstein H. u. E. Hirschberg. 1925. Über den Glykogen- und Cerebrosidstoffwechsel des Zentralnervensystems. *Biochem. Ztschr.*, 159 : 352.
- Woodbury D. M. 1958. Relation between the adrenal cortex and the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 10 : 275.
- Woodworth R. S. a. C. S. Sherrington. 1904. A pseudoaffective reflex and its spinal path. *Journ. Physiol.*, 31 : 234.
- Woodratt R. T., W. D. Sansum a. R. M. Wilder. 1915. Prolonged and accurately timed intravenously injections of sugar. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 65 : 2067.



- W o r t i s J., K. M. B o w m a n, W. G o l d f a r b, J. F. F a z e k a s  
a. H. E. H i m w i c h. 1941. Availability of lactic acid for brain ox-  
idation. Journ. Neurophysiol., 4 : 243.
- W r e n s h a l l G. A. a. G. H e t e n y i. 1959. Successive measured  
injections of tracer as a method for determining characteristics of ac-  
cumulation and turnovers in higher animals with access limited to blood:  
test in hydrodynamic system and initial observations on insulin action  
in dogs. Metabolism, 4 : 531.
- W r i g t h P. A. 1959. Blood sugar studies in the bullfrog, *Rana catesbiana*.  
Endocrinol., 64 : 551.
- W u r s t e r D. H. a. M. R. M i l l e r. 1960. Studies on the blood glucose  
and pancreatic islets of the salamander, *Taricha torosa*. Comp. Biochem.  
a. Physiol., 1 : 101.
- Y o u n g F. G. 1937a. Claude Bernard and the theory of the glycogenic  
function of the liver. Ann. of Science, 2 : 47.
- Y o u n g F. G. 1937b. Permanent experimental diabetes produced by pi-  
tuitary (anterior lobe) injections. Lancet, 2 : 372.
- Y o u n g F. G. 1938. Identity and mechanism of action of glycotropic  
(anti-insulin) substance of anterior pituitary gland. Biochem. Journ.,  
32 : 1521.
- Y o u n g F. G. 1953. The growth hormone and diabetes. Rec. Progr. Horm.  
Res., 8 : 471.
- Z o r n C. M. a. A. J. D a l t o n. 1937. A chemical study of the blood  
of the developing chick. Amer. Journ. Physiol., 119 : 627.
- Z u e l z e r G. 1901. Zur Frage des Nebennieren-diabetes. Berl. Klin. Wo-  
chenschr., : 1260.
- Z u n z E. et J. L a B a r r e. 1927. Sur la sensibilité de centres nerveuses  
superieures à l'hyperglycémie provoqué par injections de dextrose.  
Compt. rend. Soc. biol., 96 : 17.
- Z w i l l i n g E. 1948. Association of hypoglycemia with insulin micromelia  
in chick embryos. Journ. Exp. Zool., 109 : 197.
- Z w i l l i n g E. 1951. Carbohydrate metabolism in insulin-treated chick  
embryos. Arch. Biochem. a. Biophys., 33 : 228.

АДЛСОНОВ  
Аденозинд  
(АДФ)  
Аденозинт  
(АТФ)  
— — роли  
нии 38  
Адреналин  
181—18  
— влияни  
хара м  
мой 31  
— — —  
ринных  
— гиперс  
наркот  
— — пр  
— — —  
— калор  
— механ  
— секре  
209  
— — у  
282  
— чувст  
ние  
— — —  
талам  
— — —  
ных  
— — —  
— — —  
ванни  
— — —  
— — —  
— — —  
— — —  
— — —  
АДС-пр  
налэ  
191  
— — —  
ных



## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аддисонова болезнь 169
- Аденозиндифосфорная кислота (АДФ) 35
- Адепозинтрифосфорная кислота (АТФ) 35
- — роль в мышечном сокращении 38
- Адреналин, блокирующие вещества 181—182
- влияние на распределение сахара между эритроцитами и плазмой 31
- — — углеводный обмен у куриных эмбрионов 278—280
- гиперсекреция под влиянием наркотиков 181—182
- — при гипогликемии 229—233
- — — «сахарном уколе» 89
- калоригенный эффект 163
- механизм действия 157—162, 317
- секреция, влияние гипергликемии 209
- — у куриных эмбрионов 281—282
- чувствительность к нему, влияние пилокарпина 204
- — — — повреждения гипоталамуса 99—101
- — — — у адреналэктомированных животных 171—172
- — — — амфибий 308, 310
- — — — гипофизэктомированных животных 174
- — — — крокодилов 311
- — — — новорожденных 279
- — — — птиц 313
- — — — ракообразных 303
- — — — рыб 308
- АДС-препараты, действие на адреналэктомированных животных 191
- — — — и гипофизэктомированных животных 191
- — — — механизм действия 187—192
- — — — усиление эффекта инсулина 192
- — — — формулы 186
- Акромегалия 172
- Активность сахаров 26
- Алкоголь, см. Наркотики
- Аллоксан, разрушение  $\beta$ -клеток 154
- чувствительность к нему у лягушек 310
- — — — — птиц 313
- — — — — рыб 307
- — — — — хвостатых амфибий 309
- Аллоксаноподобные вещества, роль в развитии диабета 187
- Альдегидо- $\alpha$ -глюкоза 24
- Альдозо- и кетозоредуктазы в печени плода 295
- Амилаза печени 75
- Амилло-1-6-глюкозидаза 72
- Амилотрансглюкозидаза 71
- Амфибии хвостатые, содержание сахара в крови 308—309
- Антидиабетические сульфамидные препараты, см. АДС-препараты
- Антитела, образованные при введении инсулина, 151
- Антрон, использование для определения сахара 23
- Аппетит 12
- Асфиксия, влияние на содержание сахара в крови у ракообразных, 303
- — — — — рыб 306
- Ацетилгексозамин 27
- Ацетилхоллин, влияние содержания сахара в крови на синтез и освобождение 50
- значение глюкозы для синтеза 43
- Барбитураты, влияние на гипергликемию, вызванную наркотиками, 182



- Биологическая целесообразность изменений уровня гликемии 57—58
- Блуждающий нерв, ядра 90
- Блуждающие нервы, влияние на секрецию инсулина 203—204
- Болевое раздражение, эффекты 253
- Бром, влияние на содержание сахара в крови 182
- Вегетативные нервы, влияние на печень 55
- Вещества, блокирующие адренэргические нервы 181, 183
- Витамин С, значение для эффекта адреналина 280
- Внутренняя среда, влияние нарушений на функцию нервной системы 7—8
- — задачи изучения 12, 314
- — индивидуальные особенности 16
- — — — — связь с типом нервной системы 16
- — информация 12
- — периодические изменения 15—16
- — установка уровня 8
- — учение Бернара о постоянстве 5—7
- — эволюция 15
- Высшая нервная деятельность: участие в регуляции внутренней среды 9—11
- — — — — гликемии 114—120
- Газовый обмен, связь с регуляцией гликемии 57
- Галактоза 27, 149
- Гексозомонофосфатный шунт 36
- Гексозофосфаты, синтез, влияние инсулина 147
- Гексокиназа 35, 70
- влияние инсулина 143, 147, 275
- тканевая, активаторы и ингибиторы 148
- торможение 148, 172
- 5-гидроксиметилфурфурол, образование при определении сахара 23
- Гипергликемия адреналиновая 156—158, см. также Адреналин
- — по сравнению с вызванной глюкозой 161
- — у куриных эмбрионов 278—279
- — — — — условнорефлекторная 117—119
- алиментарная 215—227
- — влияние децеребрации 110
- — — кофеина 224
- — — местной диатермии 194—195
- — — мозжечка 103—105
- — — пищевого режима 227
- — — повреждения блуждающих нервов 203—205
- — — полового цикла 179, 225—226
- — — поражений коры 110—111
- — — удаления симпатической цепочки. 103
- — — хлоралгидрата 224
- — — экстирпации больших полушарий 107—108
- — двойная сахарная нагрузка 227
- — индивидуальные особенности 223
- — — — — зависимость от типа нервной системы 223—225
- — показатели 227
- — при повреждении гипоталамуса 95
- — применение для диагностических целей 227
- — резорбционная теория 218, 219
- — рефлекторная теория 218, 221
- — у адреналэктомированных животных 171
- — — детей 225
- болевая, см. Гипергликемия эмоциональная
- — отсутствие у плода 297
- в результате введения глюкозы в кровь 199, 210—214
- вызванная наркотиками 181—182
- — эфедрином 183
- децеребрационная 92
- диабетическая, влияние местной диатермии 196
- начальная, при введении инсулина 153
- при введении сахара, влияние гипофиза 173
- — — — — отношение поджелудочной железы к характеру кривых 67
- — внутривенном введении глюкозы, анализ кривых 212—215
- — — — — индивидуальные особенности 213—215



- — кесаревом сечении 296
- — мнимом кормлении сахаром 222
- — мышечной деятельности 255—258
- — повреждении афферентных путей 103
- — — гипоталамуса 95—96
- — — мозжечка 102—103
- — псевдоаффективном состоянии 250
- — раздражении вкусовых рецепторов сахаром 116
- — — продолговатого мозга 92
- — «сахарном уколе» 88
- рефлекторная 91, 183
- — центральный аппарат 91
- условнорефлекторная 222
- эмоциональная 114, 249—254
- — биологическое значение 254—255
- — влияние удаления больших полушарий 110
- Гипертермия, влияние на секрецию инсулина 194
- связь с регуляцией содержания сахара в крови 193
- Гипертиреозидизм 177
- Гипноз, влияние на содержание сахара в крови 114
- Гипогликемия в результате гипопизэктомии 173
- — — удаления надпочечников 169, 171
- влияние на секрецию инсулина 228—229
- вызванная сульфамидами 185
- — флоридзином 193
- инсулиновая 45, 128—130, 152, 228—248, см. также Инсулин
- — влияние на обмен веществ мозга 42
- — — условнорефлекторную деятельность 47
- — — полового цикла 179
- — — удаления мозжечка 103
- — вторичные эффекты 137
- — роль нервной системы в возникновении 144—145
- — у куриных эмбрионов 269—271
- — условнорефлекторная 116—117, 119—120
- при мышечной деятельности 257—258
- — повреждения гипоталамуса 95
- реакция эндокринных желез у куриных эмбрионов 284
- симптомы 44—46
- спонтанная 45, 154, 228
- судороги 44
- у новорожденных 299
- электрическая активность мозга 44, 46
- Гипоксия, влияние на углеводный обмен 285—286
- Гипоталамус, влияние повреждения на диабет 99
- участие в регуляции гликемии 93—95, 101
- чувствительность к изменениям внутренней среды 12
- Гипотиреозидизм 177
- Гипофиз, влияние на диабет 173—175, 308, 309, 310
- АКТГ 176
- «гликотропное» вещество 176
- «гликостатическое» вещество 176
- соматотрофный гормон 176
- последствия удаления 173
- роль в регуляции углеводного обмена у куриных эмбрионов 283—284
- участие в реакции на гипогликемию 232, 235—236
- Глазной стебель, значение для регуляции гликемии у ракообразных 302
- Гликемия, уровень, см. Сахар крови
- Гликоген, гранулы 76—77
- длина цепи 73
- желточного мешка 263, 274
- история открытия 19
- количество ветвлений 73, 75
- — глюкозных остатков 73, 75
- мозга 40, 41
- молекулярный вес 73, 75—76
- мышц 40
- —, влияние АДС-препаратов 189
- — — коры надпочечников 170, 171
- — распад под влиянием адреналина 157
- — синтез, стимуляция инсулином 132—133
- — у адреналэктомированных животных 169
- печени, влияние адреналина 157—159
- — — у куриных эмбрионов 279—280



- Гликоген печени, влияние АДС-препаратов 189
- — — глюкагона 155—156
  - — — инсулина 129—130, 140—142
  - — — — у куриных эмбрионов 271—275
  - — — — — плода 298
  - — — кортизона у куриных эмбрионов 282—283
  - — — коры надпочечников 170—171
  - — — раздражения коры мозга 113
  - — — тироксина у куриных эмбрионов 284
  - — — удаления гипофиза 298
  - — и мышц, влияние экстирпации больших полушарий 109
  - — источники 79—86
  - — — схема 85
  - — плода млекопитающих 292—293
  - — при приеме сахара 217
  - — содержание у куриных эмбрионов 263—266
  - — — — — влияние эфедрина 268
  - — у адреналэктомированных животных 169
  - подкожной клетчатки 200
  - пути распада 39, 70—71
  - распад и синтез, влияние инсулина 151
  - ресинтез, влияние адреналина 166
  - свободный (лио-) и связанный (десмо-) 77—79
  - синтез 71, 75
  - скорость обновления 78
  - физико-химическое строение 71—73, 76—77
  - тканей, содержание у куриных эмбрионов 264
- Гликогенолиз 39, 84
- влияние адреналина 157—162, 168, 183
  - — глюкагона 155—156
  - — инсулина 129, 151
  - — наркотиков 181—182
  - — нервной системы 201
  - — тироксина 177—178
  - скорость 67—68, 70—71
- Гликозурия адреналиновая 88, 156—157
- вызванная флоридзином 193
  - при акромегалии 172
- — внутривенном введении глюкозы 210
- — «сахарном уколе» 88
  - — эмоциональном возбуждении 249—250
  - условнорефлекторная 118
- Гликолиз 84
- влияние тироксина 178
  - — экстирпации больших полушарий 109
  - продукты 39
  - схема 37
  - ферменты 35—36
- Гликонеогенез 84—86
- влияние адреналина 158, 166
  - — гормона роста 177
  - — коры надпочечников 166, 171, 172, 235
  - — инсулина 140, 152, 153
  - — тироксина 178
- Гликопексия 85
- Глицеральдегид 24
- Глюкагон, влияние на поглощение глюкозы 156
- история открытия 153
  - механизм действия 155—156, 317
  - отсутствие у хвостатых амфибий 309
  - секреция, влияние АДС-препаратов 187
  - — — различных факторов 155, 177, 234
  - у птиц 312—313
  - химическое строение 154
  - чувствительность к нему у крокодилов 311
  - — — — лягушек 310
  - — — — — птиц 313
  - — — — — рыб 308
  - — — — хвостатых амфибий 309
- Глюкамилаза 75
- Глюкоза, внутривенное введение, «граница ассимиляции» 210
- вращение плоскости поляризации 25—26
  - всасывание из пищеварительного тракта 54, 215—219, 315
  - — — — влияние тироксина 178
  - значение для дыхания мозга 42, 288—289
  - — — синтеза ацетилхолина 43, 315
  - количество, выделяемое печенью 64—65



- — — — в зависимости от уровня гликемии 67—69
- — — — поглощаемое тканями 64—65
- — — — концентрация в ткани печени 70
- — — — крови, см. Сахар крови
- — — — меченая, введение 139, 200
- — — — образование из гликогена, схема 70
- — — — — печени плода млекопитающих 293—296
- — — — — плаценты 293—296
- — — — окисление, влияние инсулина 133—134
- — — — синтез фосфопротеинов 44
- — — — поглощение тканями, влияние адреналина 157, 165—168
- — — — — гипофиза 177
- — — — — глюкагона 156
- — — — — инсулина 131, 149—150
- — — — — коры надпочечников 172
- — — — — мозжечка 104
- — — — — печени 65
- — — — — тироксина 178
- — — — — при диабете 136—137
- — — — превращения 35—38
- — — — проницаемость плаценты 291, 296
- — — — судьба после введения в кровь 199—200
- — — — распределение между плазмой и эритроцитами, см. Сахар крови
- — — — соединение с белками 26
- — — — усвоение при внутривенном введении 210—211
- — — — фосфорилирование 35
- — — — — влияние инсулина 147
- — — — «Глюкозное шланговое» 139
- — — — «Глюкозный котел» 138
- — — — Глюкозооксидаза 21
- — — — Глюкозо-1-фосфат 35, 39, 71—73, 80
- — — — Глюкозо-6-фосфат 35, 74, 295,
- — — — Глюкозо-6-фосфатаза 71—74
- — — — — в печени плода 295—296
- — — — — влияние АДС-препаратов 188
- — — — — инсулина 143, 151
- — — — Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 74
- — — — Глюкокинины 184
- — — — Глюкокортикоиды 170—171
- — — — Глюкопираноза 24—26
- — — — Глюкофураноза 24—26
- — — — Глюкуроновая кислота 22
- — — — Глютамин 22
- — — — Гомеостазис, учение Кэннона 6
- — — — Гормон роста, влияние на углеводный обмен 177
- — — — Гормоны коры надпочечников 170—171, 282—283
- Двигательная активность, влияние на содержание сахара в крови у рыб 306—307
- Диабет аллоксановый, значение возраста 179
- — — — влияние половых гормонов 178—179
- — — — — эмоционального возбуждения 114
- — — — — в результате введения большого количества углеводов 175
- — — — — глюкокортикоидов 172
- — — — — гормонов передней доли гипофиза 175, 176
- — — — — удаления поджелудочной железы 125
- — — — действие брома 182
- — — — матери, влияние на развитие эндокринных желез ребенка 299
- — — — нарушение метаболизма 152—153
- — — — — влияние инсулина 142—143
- — — — при акромегалии 172
- — — — применение диатермии 196—197
- — — — теории 128, 135—136
- — — — у лягушек 310
- — — — — птиц 312
- — — — — рыб 307
- — — — фармакологические лечебные средства 184—193
- «Диабетогенный гормон» глазного стебля 302
- Диатермия местная поджелудочной железы 194—197, 317
- — — — общая, влияние на гликозурию 194
- Диафрагма изолированная 132—134, 156, 167—168, 276—277
- Дифосфоперидиннуклеотид (ДПН) 36
- Дрожжи, применение при определении «истинного сахара» 21
- Дыхание тканевое, влияние адреналина 164—165
- Желточный мешок, роль в регуляции гликемии у куриных эмбрионов 269
- Жир, образование из глюкозы, влияние инсулина 152
- Змеи, содержание сахара в крови 310
- Инсулин, биохимический механизм действия 147—151, 275, 317



- Инсулин, влияние на гликоген желточного мешка у куриных эмбрионов 274
- — — — — мышц у куриных эмбрионов 274
- — — — — печени у куриных эмбрионов 271—275
- — — — — мышцы 129, 131—132, 135, 144
- — — — — нервную систему 146
- — — — — печень 129, 130, 135—144, 201
- — — — — содержание сахара в крови у куриных эмбрионов 269—271
- — — — — эмбриональное развитие 271
- — — — — выработка антител 248
- — — — — гипогликемия, см. Гипогликемия инсулиновая
- — — — — история открытия 127
- — — — — матери, влияние на углеводный обмен плода 298
- — — — — меченый, соединение с тканями 132
- — — — — отсутствие влияния у беспозвоночных 303
- — — — — проницаемость плаценты 297
- — — — — разрушение тканями 248
- — — — — рефлекторное действие 146
- — — — — секреция, влияние гормона роста 177
- — — — — местной диатермии 196
- — — — — при гипергликемии 201—203, 204, 217
- — — — — физиологический механизм 203—208
- — — — — у куриных эмбрионов 264, 276—277
- — — — — устранение нарушений метаболизма при диабете 142—143
- — — — — физико-химическая теория действия 149—151
- — — — — химическое строение 127
- — — — — чувствительность к нему 236—248
- — — — — влияние глюкокортикоидов 172
- — — — — — гормона роста 177
- — — — — — питания 238, 239
- — — — — — фолликулина 178
- — — — — — индивидуальные различия 238, 241
- — — — — — метод определения 237—238
- — — — — — при повреждении гипоталамуса 95, 99, 100
- — — — — — мозжечка 103—104
- — — — — — повторном введении 238, 242—248
- — — — — — удалении коры 108, 109
- — — — — — у адrenaлэктомированных животных 171
- — — — — — гипофизэктомированных животных 173—174
- — — — — — крокодилов 311
- — — — — — лягушек 310
- — — — — — птиц 313
- — — — — — рыб 308
- — — — — — хвостатых амфибий 309
- — — — — — ящериц 311
- Инсулиназа 151
- — — — — влияние АДС-препаратов 187—188
- Инсулиновая активность плазмы, влияние АДС-препаратов 190
- — — — — приема углеводов 202
- — — — — метод определения 132
- Интероцепторы, роль в регуляции внутренней среды 13
- — — — — чувствительность к инсулину 146
- Истинный сахар, см. сахар истинный
- Каротидные клубочки 43, 205, 231
- Кетоновые тела 83—84
- Кибернетика 17
- Кислород, значение недостатка для развития гипогликемических судорог 44
- Кислота масляная 83
- — — — — молочная 36, 39, 42
- — — — — влияние адреналина на образование 157, 160—163
- — — — — — окисление 163—164
- — — — — мочева 22
- — — — — шировиноградная 36, 39, 42
- — — — — влияние адреналина 162
- Кислоты жирные 82
- — — — — кетогенные 82
- Координация функций организма 59
- Кора мозга, см. также высшая нервная деятельность и условнорефлекторная регуляция
- — — — — влияние раздражения на содержание сахара в крови, 113
- — — — — роль в регуляции внутренней среды 10
- Кортикальные гормоны, см. Гормоны
- Коэффициент D : N 82, 135, 158
- — — — — дыхательный 82, 135
- Креатинофосфат 38



Крокодилы, содержание сахара  
в крови 310—311

Куриные эмбрионы, влияние адре-  
налина на углеводный обмен  
278—280

— — — инсулина на углеводный  
обмен 270—276

— — — кортизона на углеводный  
обмен 282—283

— — — эфедрина на углеводный  
обмен 267—269

— — гликоген печени 263—266

— — развитие гормонального конт-  
роля метаболизма 284

— — — надпочечников 282—286

— — — поджелудочной железы  
276—277

— — — регуляции гликемии (гипо-  
тетическая схема) 289

— — — уровень гликемии 259—262

Лактация, влияние на течение диа-  
бета 298

Левулеземия алиментарная 220

Лимит-декстрин 72

Лимонная кислота 36

Линька, влияние на содержание са-  
хара в крови у ракообразных 302

β-липопротеин сыворотки, торможе-  
ние поглощения глюкозы 148

Лягушки, содержание сахара в крови  
309—310

Макроэргические соединения 38

Манноза 27

Медузы, содержание сахара в по-  
лостной жидкости 300

Метионин 22

Микроцид, см. Глюкозооксидаза

Минералокортикоиды 170—171

Миозин 38

Мозг головной, большие полушария,  
влияние экстирпации на содер-  
жание сахара в крови 105—113

— промежуточный, ядра, участвую-  
щие в регуляции гликемии 96—  
100

— роль углеводов в обмене 41—44

— электрическая активность при  
гипогликемии 44, 46

Мозговой придаток, см. Гипофиз

Мозжечок, роль в регуляции глике-  
мии 102—105

Моллюски, содержание сахара в ге-  
молимфе 301

Морфий, см. Наркотики

Мышечные сокращения, химическая

динамика 38

Мышцы, влияние адреналина 161

— — — инсулина на потребление глю-  
козы 129, 131, 135, 144

— — — потребление кислорода, влияние  
адреналина 164—165

Надпочечники, гипертрофия в ре-  
зультате введения инсулина 285

— корковое вещество, участие в ре-  
акции на гипогликемию 235—236

— последствия удаления 169, 220

— развитие у куриных эмбрионов  
281—282, 286

— роль в алиментарной гипергли-  
кемии 220

— секреторный центр 92, 251

— участие в гипергликемии при «са-  
харном уколе» 88—89

— чувствительность к гипоглике-  
мии 231

Наркотики 145, 181—182

Насекомые, содержание сахара  
в крови 303—304

Нервная регуляция обмена веществ,  
открытие 87

— система, см. также мозг головной

— — — влияние инсулина на метабо-  
лизм 146

— — — значение содержания сахара  
в крови 40, 42

— — — развитие у куриных эмбрио-  
нов 287—288

Нервные центры, участие в реакции  
на гипергликемию 205

Никотинамидадениндинуклеотид  
(НАД) 36

Обмен веществ, координация про-  
цессов 59

Окислительные процессы, влияние  
адреналина 163—165

— — — инсулина 133—134

— — — тироксина 177

Окись меди, гидрат 21

Осаждение белков 21

Остаточная редукция 20—22, 28

Острова Лагесса 246

— Лангерганса, влияние половых  
желез 179

— — — экстирпации больших по-  
лушарий 108, 109

— — — гиперфункция при болевом  
раздражении 253

— — — — раздражении гипота-  
ламуса 254



- Острова Лангерганса, история открытия 126—127
- —  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетки 154
  - — повреждение при усиленной деятельности 208
  - — у новорожденных 299
  - — — плода, влияние на диабет матери 297
  - — — рыб 305, 307
  - — — птиц 312—313
  - — — ящеров 311
  - — чувствительность к повышению содержания сахара в крови 206
  - — эмбриональное развитие 276—277, 298
- «Парадоксальный закон глюкозы» 210
- Парасимпатическая нервная система, участие в эмоциональном возбуждении 253
- Печень, влияние адреналина 157—161
- — инсулина 129, 130, 135—144, 271—275
  - — на поглощение глюкозы мышцами 65
  - — гликоген, содержание у куриных эмбрионов 263—266
  - — гликогенная функция, история открытия 20
  - — гликосекреторные нервы 88
  - — денервация 67, 221
  - — значение для действия АДС-препаратов 189
  - — — регуляции гликемии 52, 54, 198, 315
  - — местный (гомеостатический) механизм 66—69, 200—201, 216—217, 234, 315
  - — нарушения кровообращения 66
  - — плода млекопитающих, роль в регуляции гликемии 292
  - — «пороговая» концентрация глюкозы 68
  - — последствия удаления 61—64
  - — — выключения 62
  - — различные методы удаления 66
  - — скорость кровотока 65
  - — удаление, методика Манна 63
- Пилокарпин, влияние на секрецию инсулина 204
- Пиран 24
- Питание, влияние на содержание сахара в крови у рыб 307
- Пищеварительный канал, поступление сахара в кровь 54, 215—219, 315
- Плацента, проницаемость для глюкозы 291, 296
- — — инсулина 297
  - — — фруктозы 291
  - — роль в регуляции гликемии плода 292
  - — содержание гликогена 293
- Поджелудочная железа, см. также инсулин, глюкагон, диабет
- — внутренняя секреция, история открытия 126—127
  - — изолированная 207
  - — последствия удаления у птиц 312
  - — роль в регуляции гликемии у лягушек 310
  - — участие в гипогликемии, вызванной сульфамидами 185
  - — у хвостатых амфибий 309
- Половой цикл, влияние на алиментарную гипергликемию 179, 225—226
- Половые железы 177—178
- Полосатые тела, роль в регуляции углеводного обмена 109
- Почки, выделение глюкозы 53, 316
- — образование глюкозы 54, 315
  - — отношение к регуляции гликемии 53
- Проницаемость клеток для сахаров, влияние инсулина 149—150
- — — — мышечной деятельности 150
- Птицы, содержание сахара в крови 312
- Ракообразные, содержание сахара в крови 301
- Регуляция, определение понятия 60
- Ретикулярная формация, чувствительность к гипогликемии 45
- — — — изменениям внутренней среды 13
- Рецепторы периферические, участие в регуляции гликемии 56
- Рыбы, содержание сахара в крови 305—307.
- Саламандры, см. Хвостатые амфибии
- Сахар крови, значение для обмена веществ мозга 40, 41, 288—289, 315
- — — — — мышц 39—40, 315



- — истинный у насекомых 303
- — — — — рыб 307
- — — — — человека 21—23, 28
- — история открытия 19
- — метод определения автоматический 22
- — методы определения, основанные на восстановлении 21
- — — — — колориметрические 22—23
- — распределение между плазмой и эритроцитами 27—32
- — связанный 26—27
- — содержание, см. также Гипер- и Гипогликемия
- — — — — влияние гормонов, общая схема 180
- — — — — мышечной деятельности 255—258
- — — — — на активность холинэстеразы 50
- — — — — вегетативную нервную систему 49
- — — — — гликоген вегетативных узлов 50
- — — — — интероцептивные рефлексы 49
- — — — — мышцы 48
- — — — — надпочечники 48
- — — — — нервы сердца 48
- — — — — поглощение его тканями 51
- — — — — тонус сосудов 48
- — — — — центральную нервную систему 40—48, 51, 315
- — — — — чувствительность к медиаторам 50
- — — — — наркотиков 181—182
- — — — — приема сахара 115—116
- — — — — раздражения коры мозга 113
- — — — — слюнных желез 179
- — — — — экстирпации больших полушарий и отдельных долей 105—113
- — — — — мозжечка 102—105
- — — — — экстрактов коры надпочечников 169
- — — — — эмоционального возбуждения 114, 248—254, 317
- — — — — колебания сезонные 32—33
- — — — — спонтанные 33—34
- — — — — суточные 32
- — — — — общая схема регуляции 51—60
- — — — — регуляция в зависимости от полового цикла 179, 225—226
- — — — — — — — — типа нервной системы 120, 223—225, 239—241, 244—247
- — — — — при мышечной деятельности 254—258, 317
- — — — — связь регуляции с углеводным обменом 59—60
- — — — — — — — — жировым и газовым обменом 57
- — — — — у бесхвостых амфибий 309—310
- — — — — змей 310
- — — — — крокодилов 310—311
- — — — — кур 260, 312
- — — — — куриных эмбрионов 259—263
- — — — — млекопитающих 28—30
- — — — — новорожденных 299
- — — — — плодов млекопитающих 290—292
- — — — — птиц 28, 312
- — — — — ракообразных и насекомых 301—304
- — — — — рыб 305—308
- — — — — хвостатых амфибий 308—309
- — — — — человека 27—30
- — — — — черепах 310—311
- — — — — эмбрионов птиц 259—263
- — — — — ящериц 310—311
- — характеристика 20—27
- Сахарин, влияние на содержание сахара в крови 115—116
- Сахарная болезнь, см. Диабет
- кривая, см. Гипергликемия алиментарная
- нагрузка как функциональная проба 209
- «Сахарный укол» Клода Бернара 87—91
- Сахароиды, см. Остаточная редукция
- Сиаловая кислота 27
- Симпатическая нервная система, адаптационная функция 13
- — — — — участие в гипергликемии, вызванной наркотиками 181—182
- Симптоадреналовая система, роль в ликвидации гипогликемии 232—234, 274
- — — — — поддержании гомеостаза 6
- — — — — эмоциональной гипер-



- гликемии 251—253
- Симпатомиметические вещества, гликогенолитическое действие 183
- Синталиин 154, 184
- Синусные железы, значение для регуляции гликемии у ракообразных 302
- Слюнные железы, участие в регуляции гликемии 179
- Соматотрофный гормон, *см.* Гормон роста
- Спорт, влияние на содержание сахара в крови 256—258
- Спячка зимняя, влияние на обмен веществ 193
- Сульфамиды антидиабетические 185—192, 317
- Температура, влияние на углеводный обмен 96, 193, 310
- Тепловой укол, влияние на содержание сахара в крови 96, 193
- Тестостерон 178
- Тироксин, влияние на углеводный обмен 177—178, 284
- Трикарбоксильные кислоты 36
- Триозодифосфат 35—36
- Углеводный обмен, влияние мозжечка 102—105
- — регуляция, связь с терморегуляцией 95—96, 193
- — связь с регуляцией гликемии 59—60
- Углеводы, *см.*: Глюкоза, гликоген, сахар и другие углеводы
- Уридин-6-дифосфат 75
- Условнорефлекторная деятельность при гипо-и гипергликемии, 46—47
- регуляция гликемии 116—120
- Фенамин, влияние на содержание сахара в крови 182
- Феррицианид 21
- Флоридзин, влияние на содержание сахара в крови 158, 193
- Фолликулин, влияние на углеводный обмен 178
- Фосфатаза, влияние коры надпочечников 172; *см. также* Глюкозо-6-фосфатаза
- Фосфогексоизомераза 35, 74, 295
- Фосфоглюкомутаза 35, 39, 74
- Фосфопротеины 44
- Фосфор крови, влияние АДС-препаратов 189
- — влияние инсулина 147
- Фосфорилаза 39, 41, 71—74
- влияние адреналина 160—162
- — глюкагона 155—156
- Фосфорилирование глюкозы 35, 53, 147, 170
- Фосфофераза 35
- Фруктоза 23
- в крови у плодов млекопитающих 290—291, 318
- образование из глюкозы в печени плода 295
- — — — — плаценте 291, 295
- Фруктозо-1-6-дифосфат 35
- Фруктозо-1-фосфат 80
- Фруктозо-6-фосфат 35, 295
- Фукоза 27
- Функциональные пробы 317
- Фуран 24
- Хитин, использование глюкозы для синтеза у ракообразных 302, 315
- Хлоралгидрат, *см.* Наркотики
- Центральная нервная система, *см. также* Мозг
- — — локализация поражений при «сахарном уколе» 89—90
- — — роль в регуляции гликемии 55—58, 120—125, 316
- Цианиды, влияние на содержание сахара в крови 182
- Цикл Кори 81, 163
- Кребса 36
- Черви, содержание сахара в крови 300
- Черепяхи, содержание сахара в крови 310
- Чревные нервы, участие в гипергликемии при «сахарном уколе» 88
- Штауб-Трауготта феномен 217, 227
- Щитовидная железа 177—178
- — участие в реакции на гипогликемию 236
- Эволюционный принцип, учение Л. А. Орбели 14
- Экковский свищ 62
- Эмбриональные ткани, превращения глюкозы 36, 38



Эмбрионы птиц, содержание сахара в крови 259—263

Эмоциональное возбуждение, влияние на содержание сахара в крови 114, 248—254, 317

Эндокринные железы, см. также Отдельные железы

— — контроль со стороны гипоталамуса 101—102

— — матери, роль в регуляции гликемии плода 297

— — плода, роль в регуляции гликемии 297

— — роль в регуляции гликемии 316

Эритроциты, проницаемость для глюкозы 29, 32

Эстрогены 178

Эфедрин, влияние на содержание гликогена в печени у куриных эмбрионов 268

— — — — — молочной кислоты в крови 268

— — — — — сахара в крови 183

— — — — — у куриных эмбрионов 267—268

Ящерицы, содержание сахара в крови 310



# О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
Г л а в а I. Введение. Учение о постоянстве внутренней среды в современной физиологии . . . . .	5
Г л а в а II. Сахар крови как компонент внутренней среды . . . . .	19
Краткие исторические сведения об открытии сахара крови (19). Характеристика сахара крови и методы его определения (21). Содержание сахара в крови у высших животных и человека (27). Колебания содержания сахара в крови в нормальных условиях (32). Пути использования и значение сахара крови для функций организма (35). Общая схема регуляции содержания сахара в крови (51).	
Г л а в а III. Гликогенная функция печени и ее значение для регуляции гликемии . . . . .	61
Последствия хирургического удаления печени (61). Местный механизм регуляции гликемии (66). Физико-химические свойства гликогена и ферментативный механизм его распада и синтеза (69). Источники гликогена в печени (79).	
Г л а в а IV. Участие различных отделов нервной системы в регуляции гликемии . . . . .	87
«Сахарный укол» Клода Бернара и влияние продолговатого мозга на содержание сахара в крови (87). Гипоталамическая область (93). Мозжечок (102). Большие полушария головного мозга (105). Некоторые общие замечания о центральной нервной регуляции гликемии (120).	
Г л а в а V. Эндокринные факторы в регуляции гликемии . . . . .	126
Инсулин (126). Глюкагон (153). Адреналин (156). Гормоны коры надпочечников (169). Гормон передней доли гипофиза (172). Прочие эндокринные факторы (177).	
Г л а в а VI. Влияние некоторых фармакологических веществ и физических агентов на содержание сахара в крови . . . . .	181
Нейротропные вещества (181). Антидиабетические сульфамидные препараты (184). Гипертермия (193).	
Г л а в а VII. Координированная деятельность физиологических механизмов, регулирующих гликемию . . . . .	198
Регуляция гликемии в условиях избыточного поступления сахара в организм (199). Регуляция гликемии в условиях пониженного содержания сахара в крови (228). Регуляция содержания сахара в крови в условиях эмоционального возбуждения (248). Регуляция содержания сахара в крови в условиях мышечной деятельности (254).	
Г л а в а VIII. Регуляция содержания сахара в крови в онтогенезе . . . . .	259
Эмбрионы птиц (259). Плоды млекопитающих (290).	
Г л а в а IX. Регуляция содержания сахара в крови на различных ступенях филогенеза . . . . .	300
Беспозвоночные (300). Рыбы (305). Амфибии (308). Рептилии (310). Птицы (312).	
Г л а в а X. Заключение . . . . .	314
Литература . . . . .	320
Предметный указатель . . . . .	389



# ИСПРАВЛЕНИЯ И ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
32	4 снизу	раз	час
67	1 »	(Soskin,	(Soskin et al.,
93	1 »	сахара мочой	сахара с мочой
107	1—2 сверху	гипергликемию	гипергликемию.
		независимо	Независимо
112	2 снизу	кривой	кривой прироста
		гипергликемии	гликемии
149	Подпись к рис. 11, 5 снизу	инсулина (2).	инсулина (2). (Ильин и Титова, 1959).
172	10 снизу	38%,	33%,
186	2 сверху	1959).	1957).
192	Подпись к рис. 19, 2 сверху	1959).	1957).
212	10 снизу	(Lozner,	(Lozner et al.,
226	9 »	диагности открытого	диагностики скрытого
242	Подпись к рис. 28, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
245	Подпись к рис. 30, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
246	Подпись к рис. 31, 1 снизу	рис. 27.	рис. 26.
268	Подпись к рис. 35, 1 снизу	рис. 35.	рис. 34.
270	Подпись к рис. 36, 1 снизу	рис. 35.	рис. 34.
273	8 сверху	(Goldblatt, 1939—1940	(Goldblatt, 1947—1949
280	6 »	11-дневного	9-дневного
282	11 »	Джани	Яни
310	7 снизу	1959.	1957.
366	9 сверху	81	71
366	11 »		







1-ТИПОГРАФИЯ  
ИЗДАТЕЛЬСТВА АКАДЕМИИ НАУК СССР  
Ленинград, В-34, 9-я линия, 12

КОНТРОЛЕР № 3

При обнаружении недостатков в книге  
просим возвратить книгу вместе  
с этим ярлыком для обмена















2 p. 16 n.



А. ГЛАДЫНСОН

САХАР

КРОВИ